

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° 676

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

René DEVERNOIX

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris.

Né le 21 février 1908, à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme).

**Pronostic et traitement des
Méningites septiques otogènes**
et de quelques autres complications des otites et des sinusites
par le
para-amino-phényl-sulfamide (1162 F)

Travail du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie
de l'hôpital Saint-Joseph de Paris (Service du Docteur C. HUBERT)

Président : M. TERRIEN, Professeur.

PARIS

AMÉDEE LEGRAND, ÉDITEUR

93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

René DEVERNOIX

Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris.

Né le 21 février 1908, à Clermont-Ferrand (Puy-de-Dôme).

**Pronostic et traitement des
Méningites septiques otogènes**
et de quelques autres complications des otites et des sinusites
par le
para-amino-phényl-sulfamide (1162 F)

Travail du Service d'Oto-Rhino-Laryngologie
de l'hôpital Saint-Joseph de Paris (Service du Docteur C. HUBERT)

Président : M. TERRIEN, Professeur.

PARIS

AMÉDEE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1938

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.
Physiologie	ROUVIERE.
Physique médicale	Léon BINET.
Chimie médicale	STROHL.
Bactériologie	POLONOVSKI.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	Robert DEBRÉ.
Pathologie médicale et générale	BRUMPT.
Pathologie médicale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	ABRAMI.
Anatomie pathologique	CHEVASSU.
Histologie	N...
Pharmacologie et matière médicale	CHAMPY.
Thérapeutique	TIFFENEAU.
Hygiène et médecine préventive	HARVIER.
Médecine légale	TANON.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BALTHAZARD.
Pathologie expérimentale et comparée	LAIGNEL-LAVASTINE.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FIESSINGER
	CHIRAY.
	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
	LEREBOULLET.
	NOBECOURT.
Clinique médicale	
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
	TERRIEN.
	MARION.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
	OMBRÉDANNE.
	RATHERY.
	LEMAITRE.
	Pierre DUVAL.
	Maurice VILLARET.
	BEZANÇON.
	MATHIEU.
	LAUBRY.
	CROUZON.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	DOGNON Physique.
BARIETY Pathologie médicale.	FEY Urologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	FUNCK Pathologie chirurgicale.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BEZANÇON	GASTINEL Bactériologie.
(Justin) Hydrologie.	DE GAUDART D'ALLAINES. Patholo-
BULLIN Pathologie médicale.	gie chirurgicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
COSTE Pathologie médicale.	HAGUENAU.... Pathologie médicale.

II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN ... Anatomie pathologique
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.

MM.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 PHILIBERT ... Bactériologie.
 VAUDESCAL .. Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 DONZELOT. } Clinique médicale.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LÉRY-RADOT.
 SÉZARY.

MM.
 BASSET.
 BROCO.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 MOURE.
 QUÉNU.
 SCHWARTZ.
 VELTER. } Clinique chirurgicale.

MM.
 ECALLE. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé Education physique.
 LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
 RUPPE Stomatologie.
 WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

LE DOCTEUR PIERRE DEVERNOIX

Victime du devoir professionnel.

*Sa vie de dévouement et d'inépuisable
bonté est pour la mienne un exemple. Ma
gratitude est un trop faible témoignage de
ce qu'il a été pour moi.*

A MA MÈRE

*En témoignage de reconnaissance in-
finie.*

A MON ONCLE

En hommage de mon affection.

A MES PARENTS

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN

Professeur de Clinique Ophtalmologique à la Faculté de Médecine de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

*Respectueux hommage de reconnaissance
pour le grand honneur qu'il nous a fait
en acceptant de présider cette thèse.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. LEMAITRE

Professeur de Clinique Oto-rhino-laryngologique à la Faculté de Médecine
de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR E. HALPHEN

Professeur Agrégé.

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Saint-Antoine.

A NOS MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CASTAIGNE

Directeur de l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand.

Membre correspondant de l'Académie de Médecine de Paris.

Respectueux hommage de reconnaissance pour l'affectueuse bienveillance qu'il nous a prodiguée en de nombreuses circonstances.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. BUY

Professeur Honoraire à l'Ecole de Médecine,

*Qui fut notre premier maître.
En reconnaissance de l'enseignement
éclairé qu'il nous donna.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. PIOLLET

Professeur de Clinique Chirurgicale à l'Ecole de Médecine.

*Bien faible témoignage de profonde gra-
titude pour le grand dévouement qu'il nous
prodigua en de tristes moments et que
nous ne saurions oublier.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. FRANÇOIS

Médecin des Hôpitaux de Clermont-Ferrand.

*Qui dans les mêmes circonstances se
montra un ami si dévoué. En remercie-
ments.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LUTON

Professeur à l'Ecole de Médecine de Clermont-Ferrand.

*Qu'il veuille trouver ici nos respectueux
sentiments de reconnaissance pour ses con-
seils et enseignements et pour ce qu'il a
toujours fait pour nous avec une si grande
bienveillance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAILLARD

Professeur de Pathologie Générale à l'Ecole de Médecine
de Clermont-Ferrand.

En témoignage de profonde gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. LABESSE

Médecin Directeur du Sanatorium de DURTOL.

*Bien faible témoignage de reconnais-
sance et de gratitude pour son assistance
affectueuse et éclairée.*

A MESSIEURS LES DOCTEURS VAURS

E. DECHAMBRE ET

J.-E. DECHAMBRE

Témoignage de vifs remerciements.

A NOS MAÎTRES DANS LES HOPITAUX DE CLERMONT-FERRAND

(Externat et Internat).

MONSIEUR LE DOCTEUR J. BUY

MONSIEUR LE DOCTEUR P. PIOLLET

MONSIEUR LE DOCTEUR E. MERLE

MONSIEUR LE DOCTEUR DIONIS DU SEJOUR

MONSIEUR LE DOCTEUR J. MATHIEU

MONSIEUR LE DOCTEUR DE BRISSON DE LAROCHE

MONSIEUR LE DOCTEUR F. DODEL

MONSIEUR LE DOCTEUR H. LIMOUSIN

MONSIEUR LE DOCTEUR G. MORNAC

MONSIEUR LE DOCTEUR R. VAURS

A MES CAMARADES DE L'ECOLE DE MÉDECINE
DE CLERMONT-FERRAND

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR LE MARC'HADOUR

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui fut notre premier maître en oto-rhino-laryngologie. En témoignage de remerciements.

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR H. BOURGEOIS

Oto-rhino-laryngologiste Honoraire des Hôpitaux de Paris.

En hommage de profond respect. Qu'il trouve ici l'expression de notre vive gratitude pour les deux ans passés dans son service de l'hôpital Laënnec.

A NOTRE MAITRE LE DOCTEUR J. ROUGET

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Trousseau.

Hommage de notre respectueux attachement et de notre affectueuse reconnaissance pour la grande bienveillance qu'il nous a toujours témoignée.

A NOTRE MAÎTRE LE DOCTEUR C. HUBERT

Oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Saint-Joseph.

Qui nous a inspiré ce travail et fut pour nous un maître éclairé auquel nous attachent des sentiments de vive gratitude et d'admiration.

A NOTRE MAÎTRE LE DOCTEUR L. GIRARD

Laryngologiste adjoint de l'Hôpital Saint-Joseph.

Témoignage de gratitude pour ses conseils et sa bienveillance.

A MONSIEUR ERNEST FOURNEAU

Chef de Service du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.

A MONSIEUR J. TREFOUEL

Chef du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.

A MADAME J. TREFOUEL

Assistante du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.

AU DOCTEUR FEDERICO NITTI

Assistant du Service des Vaccins (Laboratoire du Docteur SALIMBENI).

A MONSIEUR D. BOVET

Assistant du Laboratoire de Chimie Thérapeutique de l'Institut Pasteur.

Qui les premiers ont reconnu l'activité thérapeutique du para-amino-phényl-sulfamide (1162 F.), En témoignage d'admiration pour leurs travaux remarquables et de reconnaissance pour l'aide précieuse qu'ils nous ont donnée dans cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. HUET

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris et de l'Institut du Cancer.

Avec nos sentiments de respectueuse reconnaissance pour la bienveillance qu'il n'a cessé de nous témoigner.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. LEMARIEY

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux de Paris.

En témoignage de respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR A. ROSSERT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
Assistant du Service d'Oto-rhino-laryngologie à l'Hôpital Laënnec.

Qu'il veuille bien accepter l'hommage de notre vive gratitude pour ses affectueux conseils et enseignements.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. P. DEMALDENT

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.
Assistant du Service d'Oto-rhino-laryngologie de l'Hôpital Saint-Antoine.

A NOS MAÎTRES DE L'HÔPITAL SAINT-JOSEPH

MONSIEUR LE DOCTEUR J. FERRAND

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. BARBET

Chirurgien de l'Hôpital Saint-Joseph.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. COCHEZ

Médecin de l'Hôpital Saint-Joseph.

MONSIEUR LE DOCTEUR E. BERNARD

Chirurgien Adjoint de l'Hôpital Saint-Joseph.

A NOS CONGRÉGÉS

MONSIEUR LE DOCTEUR J. LENEGRE

Médecin des Hôpitaux de Paris.

MONSIEUR LE DOCTEUR H. BENAERTS

Ancien Chef de Clinique à la Faculté de Médecine de Paris.

.. A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BOUCOMONT

Médecin Consultant à Royat.

En témoignage d'affectueuse amitié.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. TRIBOULET

Avec notre gratitude.

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. PHELIPPEAU

A MONSIEUR LE DOCTEUR J. LONGRAYE

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. MORY

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. NOUAILLES

A MONSIEUR LE DOCTEUR D. DUPERTOUX

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. DUBROCA

A MES AMIS ET COLLÈGUES DIRECTS DU SERVICE
D'OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE DE L'HÔPITAL SAINT-JOSEPH DE PARIS.

A MES COLLÈGUES DE L'HÔPITAL SAINT-JOSEPH DE PARIS.

INTRODUCTION

Nous nous proposons dans cette thèse d'étudier le pronostic et le traitement des méningites septiques otogènes et de quelques autres complications des otites moyennes.

Cette année tous les malades atteints de complications d'otites et de sinusites, traités dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris, ont guéri. Le traitement a consisté essentiellement en l'association de la chirurgie et de la chimiothérapie par le para-amino-phényl-sulfamide 1162 F. Nous avons retrouvé à propos des méningites septiques otogènes des résultats semblables dans les observations récentes des auteurs. Nos recherches ont porté exclusivement sur les travaux de langue Française et Anglo-américaine.

Nous pensons que les faits observés permettent actuellement la révision du pronostic et du traitement des complications septiques des otites.

Cette thèse comprend deux parties :

Dans la *première partie* sont rapportées d'abord les observations de méningites septiques otogènes, traitées ces derniers mois dans le service d'oto-rhino-laryngologie de l'hôpital Saint-Joseph de Paris, puis les observations des auteurs. Ensuite seront étudiés le pronostic et le traitement de ces méningites otogènes.

Dans la *deuxième partie* sont rapportées d'abord les observations de quelques complications des otites et des sinusites. Ensuite seront étudiés leur pronostic et leur traitement.

Une conclusion résumera ce travail.

PREMIERE PARTIE

OBSERVATIONS
PRONOSTIC ET TRAITEMENT
DES MENINGITES SEPTIQUES
OTOGENES

PREMIER CHAPITRE

OBSERVATIONS

Nous rapportons dans ce chapitre 56 cas de guérisons de méningites à streptocoques et 5 cas de guérisons de méningites à pneumocoques traitées par la chimiothérapie organo-soufrée à fonction sulfamide.

I. MENINGITES A STREPTOCOQUES

Les observations sont classées en deux groupes : l'un comprend trois cas de méningites à streptocoques, traitées et guéries durant ces derniers mois dans le service O. R. L. de l'hôpital Saint-Joseph de Paris.

L'autre comprend 53 cas de méningites à streptocoques rapportés par les auteurs français et anglo-américains depuis 1937.

A) PREMIER GROUPE D'OBSERVATIONS : TRAVAIL DU SERVICE O. R. L. DE L'HOPITAL SAINT-JOSEPH 1937-1938.

3 cas de Méningites à streptocoques.

Ces malades ont été présentés par le Docteur C. HUBERT, à la société Parisienne d'O. R. L. séance du 6 avril 1938.

Le résumé de leurs observations a paru dans un article du même auteur (Presse médicale : 15 mars 1938).

OBSERVATION I (inédite in extenso)

(Docteurs L. GIRARD et R. PERTUS).

Paulette A..., 6 ans : méningite à streptocoque hémolytique. Entrée à l'hôpital le 21 décembre 1937 au soir, avec un certificat du D^r COULARDON, notant « enfant en cours d'otite aiguë présentant des signes de mastoïdite; traitée par vaccination antipyogène et Rubiazol ». Le début de l'otite remonte au 10 décembre environ. Perforation spontanée le 12 déc. 1937. A l'entrée à l'hôpital T = 40°.

Le 22 déc. T = 38,2° le matin, 38° le soir. Otite moyenne suppurée aiguë droite avec gros écoulement. Mastoïde non douloureuse. Pas d'abaissement du conduit. Pansements méthodiques.

Du 22 au 26 déc. : T. oscillant entre 37°4 le matin et 38°2 le soir. Pas de douleur mastoïdienne. Écoulement en voie progressive de diminution mais persistance de la céphalée : l'enfant dort mal et n'a pas d'appétit. Pas d'amaigrissement.

Le 26 déc., cessation de l'écoulement.

Le 27 décembre, réapparition d'un écoulement abondant de pus bien lié semblant d'origine osseuse, avec léger gonflement mastoïdien. Pas de température, pas de phénomènes méningés.

La trépanation est faite le jour même par le D^r LEROUX, interne du service. Le protocole opératoire mentionne : « Bourgeons et pus dans l'antre, dans les cellules intersinusofaciales, et dans les cellules de la pointe. Dure-mère cérébrale dénudée sur 1 cm. 1/2 au niveau du toit de l'antre. Aucun incident opératoire ».

Le soir, T = 37,4°.

Le 28 déc., T = 37°4 le matin, 37°8 le soir. Bon état général.

Le 29 déc., T = 37°8 le matin. Le pansement ne décelle rien d'anormal. T. le soir, 38°6.

Le 30 déc. T = 39°2 le matin, 39° le soir. Rien de particulier au niveau de la plaie, mais enfant abattue, se plaignant de la tête. Pas de frissons, pas de vomissements, pas de signes méningés.

Pendant la nuit du 30 au 31 déc., l'enfant est agitée.

Le 31 décembre au matin, signes manifestes de méningite : l'enfant est couchée en chien de fusil, elle présente de la raideur de la nuque, du Kernig. T = 39°. Une ponction lombaire est pratiquée. On retire un liquide trouble hypertendu : à l'analyse : « 1650 éléments, presque tous polynucléaires; quelques lymphocytes, et quelques cellules conjonctives.

On ne trouve pas de germes à l'examen direct. Culture : streptocoques¹.

(1) Tous les examens du liquide céphalo-rachidien et de sang mentionnés dans cet article ont été pratiqués par le D^r COIRRE, Chef du Laboratoire de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris.

Le D^r L. GIRARD, pratique immédiatement un évidement pétro-mastoïdien « Elargissement de toute la cavité opératoire. Dénudation dure mérienne systématique au niveau des toits de l'antre, de l'aditus et de la caisse. Dénudation et ponction du sinus latéral qui apparaît normal : l'opération ne permet pas de trouver une lésion expliquant la méningite ». La culture du sang retiré du sinus est restée stérile.

Médicalement il est prescrit 10 cc. de Septicémine par injection intraveineuse, et 4 comprimés de Rubiazol de 0,25 cgr., per os. Ce traitement sera continué les 1, 2, et 3 janvier 1938.

Le soir de l'intervention, la température atteint 41°.

Le 1^{er} janvier, la température oscille de 38,4° le matin à 40,6° le soir; le 2 janvier, de 38,4° le matin à 39,2° le soir; le 3 janvier de 38,2° le matin à 39° le soir. L'état général s'aggrave plutôt pendant ces trois jours : l'enfant, profondément obnubilée, souffre au point de s'arracher les cheveux et pousse constamment un long cri méningitique. Des troubles sphinctériens apparaissent. Le 3 janvier, autant qu'on en peut juger en raison de l'existence de ces troubles, il y a une oligurie notable.

Le 4 janvier, la température descend le matin à 37°8, est le soir à 38°4. Mais l'état clinique ne présente aucune amélioration : la plaie est sèche, sans réaction. Le traitement médical jusque là suivi, est supprimé et remplacé chaque jour, jusqu'au 18 janvier, par une injection intraveineuse de 5 cc. de Soluseptazine, et par l'ingestion per os de 3 comprimés de Septazine de 0,50 cc. (soit 1,50 gr. quotidiennement).

Les 4, 5, 6, 7 janvier, la température reste en plateau aux environs de 38°, mais la céphalée, les signes méningés, les troubles sphinctériens persistent. L'enfant paraît amaigrie.

Le 8 janvier, même état clinique. La température qui est de 37°8 le matin, remonte à 38°9 le soir. Une ponction lombaire retire un liquide louche : 114 éléments par mm. cubes presque tous polynucléaires, très rares chaînettes de streptocoques à l'examen direct; cultures = streptocoques.

Le 9 janvier, T = 38° le matin, 38°7 le soir.

Le 10 janvier, T. = 39° le matin, 39°8 avec frisson le soir.

Le 11 janvier, température oscillant de 38 à 40°4 avec frisson. Il existe une diarrhée abondante qui persistera pendant 48 h. Signes méningés et troubles sphinctériens sans changement. Amaigrissement.

Du 12 au 18 janvier, la température garde un caractère oscillant : le 12 janvier : 38°2 le matin, 39°4 le soir; le 13 janvier : 38°8 le matin, 38° le soir; le 14 janvier : 38°4 le matin, 39°8 le soir; le 15 janvier : 37° le matin, 39°4 le soir; le 16 janvier : 37°4 le matin, 39°4 le soir; le 17 janvier : 37°6 le matin, 39°4 le soir. Pendant cette période les signes méningés et les troubles sphinctériens ne subissent aucun changement. L'état général continue à s'aggraver; l'amaigrissement est de

plus en plus rapide; l'enfant se cachectise. Un dénouement fatal semble proche et les parents veulent reprendre leur fillette pour qu'elle ne meurt pas à l'hôpital. Une ponction lombaire pratiquée le 13 janvier avait du reste décelé une nouvelle poussée du processus méningitique. « Liquide plus trouble que le précédent, 568 éléments par mm. cubes presque tous polynucléaires; très nombreux cocci et chaînettes à l'examen direct. Culture = streptocoques ».

Le 19 Janvier : T = 37°8 le matin. L'enfant est extrêmement abattue, présentant une diarrhée intense. Le traitement à la Septazine est interrompu et l'on refait une injection intraveineuse de 10 cc. de Septicémine. Le soir : T = 40°. L'état de l'enfant semble désespéré à très brève échéance. C'est dans ces conditions que le 19 Janv. au soir, le traitement par le sulfamide (1162 F) est commencé..

Il est donné, per os de 9 h. du soir, le 19 janvier à 7 h. du matin le 20 janv., 3 gr. de Neo-coccyll, en comprimés de 0,50 gr. : soit 2 comprimés à 21 h., 1 à 23 h. le 19, un à 2 h., un à 4 h., un à 7 h. le 20 Janvier.

Trois gr. de sulfamide par 24 h. seront continués à être donnés à l'enfant du 20 Janv. au 3 Février en six prises (un comprimé toutes les 4 heures, même la nuit). Avec chaque comprimé il est donné une pincée de bicarbonate de soude. On fait boire l'enfant autant qu'il se peut.

Du 20 au 25 Janv., une amélioration notable se produit : en particulier la raideur s'atténue; les troubles sphinctériens deviennent intermittents et il est possible de recueillir un partie de l'urine, parfois jusqu'à 500 gr. L'enfant s'alimente un peu, mais irrégulièrement. L'amaigrissement n'est plus aussi rapide. La température oscille entre 37 et 38°; cependant le pouls reste rapide aux environs de 130-140. Des ponctions lombaires sont faites le 21 et le 24 Janv. Le liquide retiré le 21 Janv., fortement xanthochromique, montre à l'examen 693 éléments par mm. cubes, presque tous polynucléaires, quelques lymphocytes, et quelques cellules conjonctives : tous ces éléments sont bien conservés. Albumine 2,40 gr. Culture : le streptocoque a poussé sur bouillon en 24 h. et sur gélose, en 48 h. Le liquide retiré le 24 Janv. montre 393 éléments par mm. cubes dont 65 % de polynucléaires bien conservés, 35 % de lymphocytes et quelques cellules conjonctives. Albumine 3,50 gr. Le liquide est moins xanthochromique que le précédent; on ne voit pas de germes à l'examen direct. A la culture : streptococques (rares chaînettes après 24 h. d'étuve).

Le 25 Janv. l'enfant présente de la diarrhée et des vomissements avec température oscillant de 37,2° à 38,4° le soir. Pouls 125.

Le 26 Janv. l'enfant est de nouveau abattue. T. oscillant de 37° le matin à 39,6° le soir, avec pouls à 140. Une ponction lombaire dénote une nouvelle poussée du processus méningé « 503 éléments par mm.

cubes dont 48 % de polynucléaires, 36 % de lymphocytes, 16 % de cellules conjonctives; tous ces éléments sont un peu altérés. On ne voit pas de germes à l'examen direct. Albumine 3.60 gr. Liquide moins xanthochromique que le précédent. Culture de streptocoques abondants sur bouillon en 24 h. La culture sur gélose a peu poussé en 24 h. ». Une partie du liquide céphalo-rachidien est portée à l'Institut Pasteur pour recherche et dosage du 1162 F. « Le liquide céphalo-rachidien contient 6 mgr. de p-amino-phénylsulfamide par 100 cc. » (Docteur F. NITTI).

Du 26 au 29 Janv. la temp. redescend entre 37° le matin et 38° le soir. Le pouls reste toujours élevé entre 120 et 130, et l'état général et l'état clinique méningé restent stationnaires. L'enfant est même plus absorbée que les jours précédents. Elle refuse de s'alimenter.

C'est dans ces conditions que le 29 Janv., sur les conseils du D^r NITTI on joint à l'absorption per os de 3 gr. de sulfamide une injection intrarachidienne d'une solution à 0,85 %. Une ponction lombaire retire préalablement de 10 à 15 cc. de liquide céphalo-rachidien, puis est pratiquée l'injection intrarachidienne de la solution de sulfamide, tiédie au bain-marie pour dissoudre les cristaux. Ce premier jour, il est injecté 7 cc. de la solution préparée par le D^r NITTI : aucune réaction locale ni générale n'est notée après cette injection. Des injections intrarachidiennes de la solution à 0,85 % seront pratiquées quotidiennement du 30 Janv. au 11 Fév. : 9 cm³ le 30 janvier; 10 cm³ du 31 janvier au 11 février inclus. De plus l'enfant prend par la bouche 3 gr. de sulfamide jusqu'au 3 févr. inclus, à raison de 1 comprimé de 0,50 gr. toutes les 4 heures, avec prise concomitante d'une pincée de bicarbonate de soude.

Le 29 janv. T = 36,6° le matin; 38,6° le soir. Pouls 130 L'examen du liquide C. R. retiré par la ponction lombaire qui a précédé la première injection de sulfamide intrarachidien, montre : « Un liquide plus trouble que le précédent : 692 éléments par mm. cubes dont 82 % de polynucléaires bien conservés; 15 % de lymphocytes; 3 % de cellules conjonctives. On ne voit pas de germes à l'examen direct. Albumine : 2,80 gr. Culture = streptocoques qui ont peu poussé après 24 h. ».

Le 30 janv. T = 37° le matin, 38°2 le soir. Pouls 140. Amélioration très nette de l'état de l'enfant. Les troubles sphinctériens disparaissent. La raideur persiste encore.

Le 31 janv., T = 37°2 le matin, 38°2 le soir. Pouls 110. Continuation de l'amélioration. Le liquide C. R. analysé montre : « 95 éléments par mm³, dont 70 % de polynucléaires; 27 % de lymphocytes, 3 % de cellules conjonctives, 2,80 gr. d'albumine. On ne voit pas de germe à l'examen direct. Les cultures stériles au bout de 24 h. ont très peu poussé après 48 h. d'étuve ».

Un dosage du sulfamide dans le liquide C. R. (NITTI) décèle 8 mgr. para-amino-phényl-sulfamide par 100 centimètres cubes.

Le 1^{er} février T = 38° le matin, 38°2 le soir. Pouls 120. Liquide trouble : 384 éléments par mm³, tous bien conservés dont : 72 % de polynucléaires, 26 % de lymphocytes, 2 % de cellules conjonctives, 2,90 gr. d'albumine. Pas de germes à l'examen direct. Les cultures restent stériles au bout de 24 et au bout de 48 h.

Le 2 février : T = 38° matin, pouls 135. « Liquide très légèrement louche; 79 éléments par mm³ dont 55 % de polynucléaires, 39 % de lymphocytes, 6 % de cellules conjonctives, 2,60 gr. d'albumine. Pas de germes à l'examen direct. Culture stérile après 24 h. ». Le soir, poussée fébrile à 39°2 avec pouls à 150.

Le 3 février, T = 38°8 matin avec pouls à 140. « Liquide plus trouble que le précédent, 516 éléments par mm³, éléments bien conservés dont 80 % de polynucléaires, 14 % de lymphocytes, 6 % de cellules conjonctives, pas de germes à l'examen direct, cultures stériles après 24 h.

Le 4 février, la T. redescend le matin à 38° avec pouls à 125; le liquide retiré est « moins trouble, 185 éléments par mm³ bien conservés, dont 76 % de polynucléaires, 18 % de lymphocytes, 6 % de cellules conjonctives, 2,10 gr. d'albumine, culture stérile après 24 h. d'étuve ». Un dosage du sulfamide dans le liquide C. R. (NITTI) donne 4 mgr. par 100 cc. de L. C. R.

L'amélioration clinique continuant progressivement, les cultures restant stériles depuis le 1^{er} février, la poussée cytologique étant en voie de décroissance, la dose de sulfamide per os est ramenée à 2 gr. par jour (les injections intrarachidiennes de 10 cc. de la solution à 0,85 % étant continuées quotidiennement jusqu'au 11 févr. inclus).

Le 5 février, T = 37°, 37°4 le soir. Pouls 120.

Le 6 février, T = 37°6 le matin, 38°2 le soir. Pouls 110. Liquide C. R. « 51 éléments par mm³ dont 51 % de polynucléaires, 40 % de lymphocytes, 9 % de cellules conjonctives, 2,10 gr. d'albumine. Culture stérile ».

Le 7 février, T = 37°2 matin, 38°2 soir. Pouls 125.

Le 8 février, T = 37° matin, 38°6 soir. Pouls 115. A la ponction lombaire : « 36 éléments par mm³, tous bien conservés dont 63 % de polynucléaires, 34 % de lymphocytes, 3 % de cellules conjonctives, 2,40 gr. d'albumine. Culture stérile après 24 h. ».

Le 9 février, T = 37° matin, 38°8 soir. Pouls 140.

Le 10 février, T = 38°2 matin, 39°1 soir. Pouls 130. A la ponction lombaire « Liquide clair; 10,5 éléments par mm³, tous très bien conservés, dont 15 % de polynucléaires, 84 % de lymphocytes, 1 % de cellules conjonctives. Culture stérile après 24 h ».

Le 11 février, T = 38° matin, 38°8 soir. Pouls 140. A la ponction

lombaire « 9 éléments par mm^3 , presque tous lymphocytes. Quelques cellules conjonctives, rares polynucléaires, albumine 1,30 gr. Culture stérile ».

Depuis le 4 février, l'état de l'enfant n'a cessé de s'améliorer; les derniers signes cliniques de méningite et en particulier la raideur ont disparu. L'enfant s'alimente mieux; l'amaigrissement est arrêté.

Le 12 février, il n'est pas fait de ponction lombaire et par conséquent, pas d'injection intrarachidienne de sulfamide. Celui-ci est encore administré ce jour à la dose de 2 gr. per os. La température est à 37° le matin, $38^\circ 8$ le soir. Le pouls à 120.

Le 13 février, $T = 37^\circ 6$ matin, $38^\circ 2$ le soir. Pouls 118. L'état de l'enfant se transforme de plus en plus; elle a de l'appétit et commence à jouer dans son lit. A partir de ce jour, les ponctions lombaires et les injections intrarachidiennes de 10 cc. de sulfamide sont faites tous les 2 jours jusqu'au 27 février. Pendant la même période l'enfant prend 1,50 gr. de sulfamide per os.

Le 14 février, $T = 37^\circ 2$ matin, $37^\circ 9$ soir. Pouls 110.

Le 15 février, $T = 37,6^\circ$ matin, $37^\circ 8$, soir. Pouls 120. A la ponction lombaire « 19 éléments dont 73 % de lymphocytes, 9 % de polynucléaires, 18 % de cellules conjonctives, 1,50 gr. d'albumine. Culture stérile ».

16 février, $T = 37^\circ 8$ matin, $38^\circ 1$ soir. Pouls 110.

17 février, $T = 37^\circ 6$ matin, $38^\circ 4$ soir. Pouls 105. A la ponction lombaire « 16,2 éléments par mm^3 , tous bien conservés, dont 68 % de lymphocytes, 24 % de polynucléaires, 8 % de cellules conjonctives, 1,70 gr. d'albumine. Culture stérile ».

18 février, $T = 37^\circ 4$ matin, $38^\circ 2$ soir. Pouls 120.

19 février, $T = 37^\circ 1$ matin, $38^\circ 4$ soir. Pouls 118. A la ponction lombaire « 7 éléments par mm^3 , tous lymphocytes. Albumine 1,30 gr. Culture stérile ».

20 février, $T = 37^\circ$ matin, 38° soir. Pouls 110.

21 février, $T = 37^\circ$ matin, $38^\circ 2$ soir. Pouls 115. A la ponction lom-

19 février, $T = 37,1$ matin, $38^\circ 4$ soir. Pouls 118. A la ponction lombaire « 7 éléments par mm^3 , tous lymphocytes. Albumine 1,30 gr. Culture stérile ».

22 février, $T = 37^\circ 2$ matin, 38° soir. Pouls 115.

23 février, $T = 37^\circ 6$ matin, $38^\circ 4$ soir. Pouls 120. A la ponction lombaire « 14,2 éléments par mm^3 dont 71 % de lymphocytes, 11 % de polynucléaires, 18 % de cellules conjonctives. 1,40 gr. albumine. Culture stérile ».

Ce même jour, il est procédé à un examen de sang qui décèle une anémie avec leucocytose et mononucléose : hémoglobine : 67-70 %; globules rouges : 3.430.000; globules blancs : 12.800 dont :

Polynucléaires neutrophiles	50	} 52 %
Polynucléaires éosinophiles	2	
Monocytes	5	} 48 %
Mononucléaires	34	
Lymphocytes	9	

Une médication par extrait hépatique est instituée.

Le 24 février, T = 37°8 matin, 37°9 soir. Pouls 120.

Le 25 février, T = 36°6 matin, 38°4 soir. Pouls 120. A la ponction lombaire « 60 éléments par mm³ dont 60 % de polynucléaires, 35 % de lymphocytes, 5 % de cellules conjonctives, 1,40 gr. d'albumine ».

Le 26 février, T = 38° matin, 38°2 soir. Pouls 130.

Le 27 février, T = 36°4 matin, 38°2 soir. Pouls 124. A la ponction lombaire : « 33,2 éléments par mm³ dont 67 % de lymphocytes, 18 % de polynucléaires, 15 % de cellules conjonctives, 1,40 gr. d'albumine. Culture stérile ».

L'amélioration de l'état général est de plus en plus rapide. L'enfant augmente de poids.

Le 3 mars sera faite la dernière injection intrarachidienne de la solution à 0,85 de sulfamide. Ce jour-là le liquide contenait « 17 éléments par mm³ dont 69 % de leucocytes, 15 % de polynucléaires, 16 % de cellules conjonctives, 1,50 gr. d'albumine ».

La dose de sulfamide prise par la bouche sera de 1 gr. par jour à partir du 5 mars jusqu'au 26 mars.

Le 8 mars, dernière ponction lombaire sans injection de sulfamide « 6,4 éléments par mm.³ dont 92 % de lymphocytes, 2 % de polynucléaires, 6 % de cellules conjonctives, 1,40 gr. d'albumine.

Le 12 mars, l'enfant commence à se lever. Toute médication par le sulfamide est supprimée à partir du 27 mars.

Depuis le début de mars, la température a oscillé entre 37°2 et 37°6, le pouls restant entre 115 et 100 jusqu'au 20 mars, puis revenant progressivement vers la normale au 1^{er} avril. A cette date l'enfant est en pleine convalescence.

En résumé : enfant de 6 ans. Méningite le 1^{er} janvier au cours d'une otite datant de 1 mois. Rubiazol pendant 4 jours, septazine pendant 15 jours : A partir du 19 janvier, sulfamide par voie buccale (3 grammes au début) avec association, au bout de 10 jours, d'injections intrarachidiennes de 10 cc. d'une dilution à 0,85 0/0, préparée par M. Nitti. Le liquide céphalo-rachidien contenait de 4 à 6 milligrammes de sulfamide pour 100 cc. (Nitti). Le liquide céphalo-rachidien n'est devenu stérile que le 1^{er} février. L'enfant, guéri cliniquement de sa méningite, garde, au 55^e jour, une température oscillant entre 37 et 38° et de 12 à 30 éléments dans le liquide céphalo-rachidien.

OBSERVATION II (inédite in extenso)

(Docteurs C. HUBERT, J. BARATOUX, M. LEROUX).

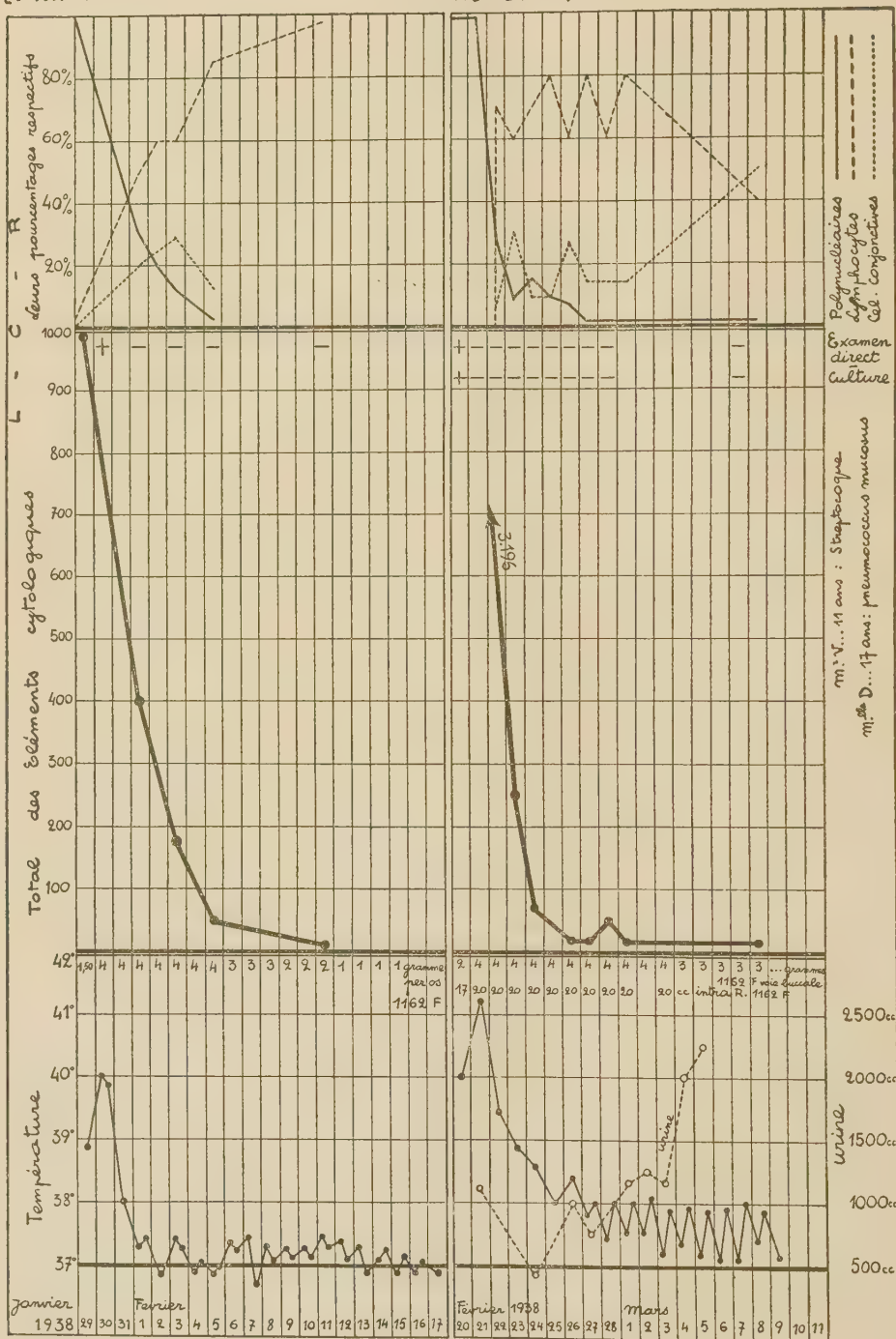
Maurice V..., 11 ans, entré le 29 janvier 1938 dans le service des contagieux de l'hôpital Saint-Joseph. D'après les parents, l'enfant a été atteint de scarlatine le 29 décembre 1937. Le 5 janvier 1938 est apparue une otalgie droite avec insomnie et température à 39°. Écoulement spontané le 6 janvier au matin. Ce même jour, un spécialiste appelé, propose de faire le lendemain une trépanation mastoïdienne si la température reste élevée, mais la température baisse bientôt. Néanmoins la céphalée persiste. Le 15 janvier l'enfant présente une poussée fébrile qui est attribuée à des troubles digestifs. Puis la température redescend. L'enfant joue et se lève toute la journée. Seuls persistent une céphalée et un écoulement assez abondant de l'oreille droite. Dans la nuit du 27 au 28 janvier l'enfant est réveillé par une douleur très vive et fait un frisson; des vomissements apparaissent qui continuent le 28 et le 29 janvier. L'enfant est très abattu. Le D^r IZARD, appelé le 29 janvier demande son transfert immédiat à l'hôpital St-Joseph avec le mot suivant : « Malade au 32^e jour d'une scarlatine avec otite suppurée et grosse réaction mastoïdienne; céphalée, vomissements, vertiges, sub-coma ». L'enfant est admis à 14 h. le 29 janvier, Pavillon des contagieux, dans le Service du D^r FERRAND.

Dès son arrivée l'enfant est examiné par le D^r LEROUX qui trouve des signes nets de méningite : enfant couché en chien de fusil, très abattu, répondant avec peine aux questions, vomissant et présentant de la raideur de la nuque. A l'examen otoscopique il existe à droite une otite moyenne suppurée, à écoulement rosé abondant avec tympan pulsatile, abaissement du conduit, mastoïde droite douloureuse, température à 38°. Une ponction lombaire pratiquée aussitôt donne issue à un liquide trouble contenant 1.000 éléments par mm³ dont 91 % de polynucléaires, 7 % de lymphocytes, 2 % de cellules conjonctives, 2,80 gr. d'albumine. Très rare cocci à l'examen direct. Culture : streptocoque hémolytique. Le soir même le D^r BARATOUX pratique une évidemment pétromastoïdien « antre plein de pus. Lésions surtout accentuées dans les cellules intersinuso faciales. Découverte systématique du sinus, qui est sain, et de la dure-mère cérébrale qui est un peu épaissie au niveau de l'antre. Plastique classique. Pas de suture primitive ». Il est ordonné ce même soir l'ingestion per os de sulfamide sous la forme de 3 comprimés de 0,50 gr. de Néo-Cocyl.

Le lendemain 30 janvier, les symptômes généraux s'aggravent. La température est à 40°2 le matin. L'enfant est abattu, sub-comateux, mais les vomissements ont disparu. Il est prescrit per os 4 gr. de sulfamide, soit 1 comprimé de 0,50 gr. toutes les 3 heures, thérapeutique qui sera

m. V... 11 ans

m. D... 17 ans



continué jusqu'au 5 février inclus. Dans la même journée, les signes méningés s'atténuent, la raideur de la nuque est moins accentuée, la température du soir est de 39°8.

Le lendemain 31 janvier l'état du malade s'est considérablement amélioré, la température est à 38° le matin; l'enfant est sorti de sa torpeur et on le trouve, regardant des images dans son lit. La raideur de la nuque est très atténuée ainsi que le Kernig.

Le 1^{er} février l'amélioration continue; la température est à 37°3 le matin, 37°4 le soir. Les signes cliniques de méningite ont disparu et le soir l'enfant reprend l'aspect qu'on a l'habitude d'observer au 3^e jour d'un évidement sans complications. Une ponction lombaire pratiquée donne issue à « un liquide légèrement trouble contenant 416 éléments par mm³ dont 28% de polynucléaires bien conservés, 49 % de lymphocytes, 23 % de cellules conjonctives, 1,10 gr. d'albumine. Pas de germes à l'examen direct. Les cultures sont stériles après 48 h. d'étuve ». Le pansement de l'évidement est fait : la plaie a bon aspect. A partir de ce jour, la température n'a plus dépassé 37°6. Aucun signe méningé n'est jamais réapparu.

Le 3 février, 3^e ponction lombaire « Liquide légèrement trouble, 196 éléments par mm³, dont 15 % de polynucléaires, 58 % de lymphocytes, 27 % de cellules conjonctives, 0,05 gr. d'albumine. Pas de germes à l'examen direct. Culture stérile.

Ce même jour un dosage du sulfamide dans le liquide C. R. décèle 9 mgr. de sulfamide pour 100 cc. de liquide C. R. (D^r NITRI).

Plaie en bon état. Suture secondaire faite sans anesthésie.

Le 5 février, 4^e ponction lombaire « liquide C. R. clair contenant 46 éléments par mm³ dont 84 % de lymphocytes, 12 % de cellules conjonctives, 4 % de polynucléaires, 0,90 gr. d'albumine.

Le 6 février, la dose quotidienne de sulfamide per os est ramenée à 3 gr., dose qui est maintenue les 7 et 8 février.

Le 11 février, 5^e ponction lombaire : « liquide clair, 5 éléments par mm³, tous lymphocytes. Albumine, 0,35 gr. Culture stérile ».

Du 9 au 11 février inclus, l'enfant prend 2 gr. de sulfamide per os.

Du 12 au 15 février, l'enfant prend chaque jour 1 gr. de sulfamide.

A partir du 16 février, la médication sulfamidée est suspendue.

La cavité pétomastoidienne s'épidermise normalement. L'enfant quitte l'hôpital le 22 février et revient ensuite régulièrement aux pansements.

Le 1^{er} mars un examen de sang est pratiqué. Il donne les résultats suivants : hémoglobine : 80 %; globules rouges : 4.030.000; globules blancs : 6.800 dont : polynucléaires neutrophiles 45
— éosinophiles 11 { 56 %

monocytes	3	} 43 %
mononucléaires	32	
lymphocytes	8	
Cellule de Turck ...	1	

Il existe donc une anémie légère avec éosinophilie et mononucléose. A partir de cette date il est prescrit une cure d'extraits hépatiques.

En résumé : garçon de 11 ans, atteint d'une méningite à la 3^e semaine d'une otite au cours d'une scarlatine. Disparition des germes du liquide céphalo-rachidien au bout de 48 heures. Température normale en 5 jours. Liquide céphalo-rachidien normal en 8 jours. Le malade a pris par la bouche 4 grammes de sulfamide pendant 6 jours : le liquide céphalo-rachidien contenait 9 milligrammes de sulfamide pour 100 cc. (Nitti). Doses décroissantes de sulfamide pendant les 8 jours suivants.

OBSERVATION III (inédite in extenso)

(Docteurs C. HUBERT, L. GIRARD).

Mme G... 34 ans. La malade est amenée à la consultation d'otologie de l'hôpital Saint-Joseph le 12 février 1938, dans un état sub-comateux. L'interrogatoire direct est absolument impossible. L'interrogatoire de la famille précise que Mme G. est atteinte de grippe depuis 8 jours et que depuis 2 jours elle s'est plainte d'une otalgie gauche sans écoulement, sans perte de sommeil. Pendant la nuit du 11 au 12 février, l'otalgie est devenue très violente, empêchant tout sommeil à partir de 3 h. du matin, puis la malade est rapidement tombée dans le coma. Il n'y a eu ni vomissement, ni vertige. Un médecin appelé le matin ordonne le transfert immédiat à l'hôpital.

A son arrivée, la malade est examinée par le D^r GIRARD qui constate des signes évidents de méningite : vomissements qui se produisent deux fois pendant l'examen; raideur de la nuque et opisthotonos; nystagmus bilatéral; lèvres sèches et fuligineuses; température 39°5. Pouls 120.

A l'examen de l'oreille, otite moyenne aiguë non ouverte avec tympan rouge, bombant. Tout examen acoumétrique est impossible, la malade étant incapable de répondre à une question. La malade est admise à l'hôpital. Une ponction lombaire donne issue à « un liquide trouble, contenant 1124 éléments par mm³, presque tous polynucléaires; 1 gr. d'albumine. A l'examen direct quelques rares cocci (streptocoques probables) : la culture confirmera la présence de streptocoque hémolytique dans le liquide C. R. ».

Ce même matin le D^r GIRARD pratique un large évidement pétro-

mastoïdien gauche. « Pas de lésions mastoïdiennes. Pus dans l'antre. Abscess extra-dural au-dessus du toit de la caisse. Dénudation systématique de la dure-mère temporale au-dessus du toit de l'antre, de l'aditus et de la caisse. Plastique ordinaire. Pas de suture ».

Il est prescrit 8 gr. de sulfamide, per os (sous forme de 1 comprimé de 0,50 gr. de néo-coccyll) toutes les heures et demie; mais la malade a des vomissements constants; il est impossible de savoir quelle dose exacte est assimilée.

Le 12 février au soir, la température est de 39°8 avec un pouls à 120.

Le dimanche matin, 13 février, la température est de 38° avec un pouls à 100. La malade est dans un état semi-comateux. Pourtant on réussit à force d'insistance à la faire tourner sur le dos. Les signes méningés (raideur de la nuque, opisthotonos) persistent. A plusieurs reprises la malade arrache son pansement.

Les vomissements sont incessants. Dans ces conditions on décide de faire une injection intrarachidienne de 20 cc. de la solution tiédie de sulfamide à 0,85 % fournie par l'Institut Pasteur. A cet effet une 2^e ponction lombaire est pratiquée qui donne issue à un liquide trouble « contenant 336 éléments bien conservés par mm³ dont 56 % de polynucléaires, 29 % de lymphocytes, 15 % de cellules conjonctives, 0,60 gr. d'albumine. Pas de germes à l'examen direct. L'ingestion de sulfamide per os est ramenée à 6 gr. par 24 heures, soit 1 comprimé toutes les 2 heures, même la nuit; en même temps que chaque comprimé on donne une pincée de bicarbonate de soude.

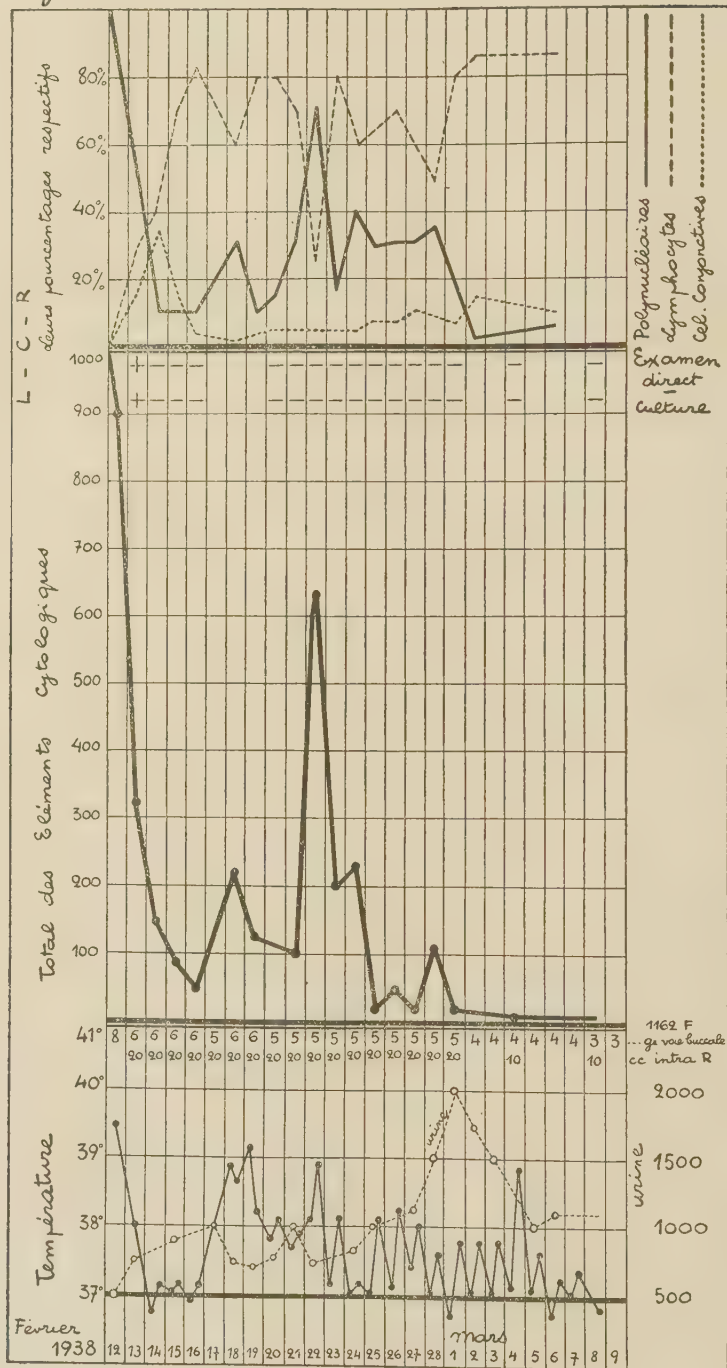
Le 13 février au soir, la température est de 37°6 avec un pouls à 90.

Le 14 février, la température est de 36°8 le matin, 37°2 le soir avec un pouls à 90. La raideur de la nuque persiste, mais les vomissements sont moins fréquents. L'obnubilation de la malade est moins profonde; on réussit même une fois à faire l'épreuve de Weber qui est latéralisée à gauche (côté malade); il est du reste impossible d'obtenir une réponse lors d'un deuxième examen. La ponction lombaire ramène un liquide légèrement trouble contenant : « 150 éléments bien conservés par mm³ dont 54 % de lymphocytes, 11 % de polynucléaires, 35 % de cellules conjonctives. 0,35 gr. d'albumine. Culture stérile après 24 h. ». Un dosage du sulfamide dans le liquide C. R. montrera l'existence de 4 mgr. de sulfamide par 100 cc. de liquide (NITTI). La ponction lombaire est suivie d'une injection intrarachidienne de 20 cc. de la solution de sulfamide à 0,85 %. De plus, il est donné per os 6 gr. de sulfamide. Le pansement de l'évidement montre une plaie absolument rôtie, sans aucune réaction, ni de l'os ni des téguments. Dans les 24 h. le taux des urines s'abaisse à 500 gr. sans albuminurie.

Le 15 février, la malade est un peu sortie de sa torpeur. Elle répond aux questions, d'une parole saccadée, très lente, et après un long moment d'hésitation; elle ne se rappelle rien depuis son entrée à l'hôpi-

Observation III: Méningite à streptocoques.

m^{me} g... 34 ans



tal. La raideur persiste, mais est moins accentuée. Température 37°2 le matin, 37°4 le soir. Pouls 95. Urines 750 gr. La ponction lombaire permet de retirer un liquide qui contient « 96 éléments dont 78 % de lymphocytes, 10 % de polynucléaires, 12 % de cellules conjonctives, 0,60 gr. d'albumine. Culture stérile ».

Même médication per os et par voie intrarachidienne. La plaie est toujours rôtie

Le 16 février, même état général et méningé; même cérébration lente; « 46 éléments par mm³ dont 85 % de lymphocytes, 10 % de polynucléaires ». Même traitement sulfamidé per os et intrarachidien. Même plaie rôtie. T = 36°9 matin, avec pouls à 90. La journée n'a pas été bonne. Le soir T = 38°4 avec pouls à 115. Urines 500 cc.

Le 17 février, la malade a passé une mauvaise nuit. Elle est très choquée, présente de la cyanose des lèvres et des extrémités et une teinte subictérique des téguments. La plaie est toujours absolument rôtie. Les urines sont rares. T = 38°2 le matin, pouls 110.

Devant ce tableau d'intolérance médicamenteuse et cette oligurie, il est fait une injection de sérum. Le taux des urines remonte à 1000 cc. par 24 h. Pas de ponction lombaire; donc pas d'injection intrarachidienne de sulfamide. La dose de sulfamide per os est ramenée à 5 gr. Le soir T = 39°. Pouls 115.

Le 18 février, T = 38°9 le matin, pouls 105. La malade présente toujours de la cyanose des téguments; son ictère est plus marqué que la veille. Elle est très prostrée. Les symptômes cliniques de méningite se sont aggravés. Même état de la plaie. A la ponction lombaire « Liquide trouble, 217 éléments dont 59 % de lymphocytes, 35 % de polynucléaires, 6 cellules conjonctives, 0,50 gr. d'albumine. Culture stérile ». Urines : 500 cc.

Sur les conseils du Dr NITTI, les injections intrarachidiennes de 20 cc. de la dilution à 0,85 % de sulfamide sont reprises et la dose per os est reportée à 6 gr. Le 18 février, au soir T = 39°4. Pouls 110.

Le 19 février, T = 38,4 matin, pouls 100. La prostration est peut être un peu moins accusée ainsi que la cyanose. Les urines (800 cc.) sont moins forcées sans albumine. Même état de la plaie. A la ponction lombaire « Liquide contenant 113 éléments, dont 79 % de lymphocytes, 17 % de polynucléaires, 4 % de cellules conjonctives. Culture stérile ». Même traitement sulfamidé : 20 cc. intrarachidienne par injection de solution à 0,85 % et 6 gr. de sulfamide per os. Le soir T = 38°, pouls 105.

Le 20 février, amélioration de l'état général et des phénomènes méningés : il ne persiste qu'une légère raideur de la nuque. La plaie, jusqu'ici absolument rôtie, présente une légère réaction au niveau des parties molles superficielles; os et méninges dénudés restent inertes.

T = 37°8 le matin, 38° le soir, pouls à 100. Le liquide retiré de la ponction lombaire n'a pas été analysé.

A partir de ce jour, jusqu'au 1^{er} mars inclus, le traitement sulfamidé consiste quotidiennement en une injection intrarachidienne de 20 cc. de la solution à 0,85, et en ingestion per os de 5 gr.

Le 21 février, température : 37°6 matin, 37°8 soir, pouls 100. Urine 1000 cc. Ponction lombaire « 105 éléments par mm³, dont 68 % de 28 % de polynucléaires, 4 % de cellules conjonctives, 0,50 gr. d'albumine. Culture stérile ».

Le 22 février, la malade se plaint de la tête.. Le matin T = 38°, pouls 100. Les urines 750 cc. sans albuminurie. A la ponction lombaire « liquide trouble, 632 éléments par mm³ dont 72 % de polynucléaires, 24 % de lymphocytes, 4 % de cellules conjonctives, 1,20 gr. d'albumine. Poussée de température à 38°8.

A partir du 23 février, l'amélioration clinique est en progression constante et tous les symptômes méningés disparaissent. La célibration est redevenue normale sans permettre toutefois la lecture. Seul persiste une absence de mémoire en ce qui concerne les trois premiers jours de l'hospitalisation.

Le 23 février, T = 37°4 le matin, 38°1 le soir. Pouls à 105. Urines 750 cc. A la ponction lombaire « 193 éléments par mm³ dont 81 % de lymphocytes, 15 % de polynucléaires, 4 % de cellules conjonctives, 0,70 gr. d'albumine. Cultures stériles ».

Le 24 février, T = 37°2 matin, 37°4 soir. Pouls 95. Urines 900 cc. A la ponction lombaire : « 212 éléments par mm³ dont 60 % de lymphocytes, 38 % de polynucléaires, 2 % de cellules conjonctives, 1,40 gr. d'albumine. Cultures stériles »..

Le 25 février, T = 37°2 matin, 38°2 soir. Pouls 105. Urines 1 litre. A la ponction lombaire : « liquide clair contenant 20 éléments par mm³ dont 66 % de lymphocytes, 28 % de polynucléaires, 6 % de cellules conjonctives, 0,45 gr. d'albumine. Cultures stériles ».

Le 26 février, T = 37°4 matin, 38°2 soir, pouls à 100, urines 1000 cc. A la ponction « 50 éléments par mm³ dont 67 % de lymphocytes, 28 % de polynucléaires, 5 % de cellules conjonctives, 0,48 gr. d'albumine. Pas de germes à la culture ». Ce même jour un examen du sang est pratiqué; il dénote une anémie avec leucocytose et polynucléose : hémoglobine, 70 %; globules rouges, 3.090.000; globules blancs, 12.000 dont :

polynucléaires neutrophiles	70	} 75 %
— éosinophiles	4	
— basophiles	1	
monocytes	4	} 23 %
mononucléaires	15	
lymphocytes	4	
myélocytes	2 %	

Le 27 février, T = 37°4 matin, 38° soir. Pouls à 100. Urines 1100 cc. d'albumine ».

A la ponction lombaire : 18,6 éléments par mm³ dont 62 % de lymphocytes, 28 % de polynucléaires, 10 % de cellules conjonctives, 0,45 gr. d'albumine.

Le 28 février, T = 37°3 matin, 37°6 soir; pouls 105; urines 1500 cc. En même temps que se produit cette crise urinaire, la cyanose et l'ictère diminuent. A la ponction lombaire : « 55,6 éléments par mm³ dont 57 % de lymphocytes, 35 % de polynucléaires, 8 % de cellules conjonctives, 0,60 gr. d'albumine ».

Le 1^{er} mars, T = 36°8 le matin, 37°8 soir; pouls 110. Urines 1800 cc. Disparition de la cyanose et de l'ictère. L'amélioration générale est manifeste. La malade peut lire et commence à se lever. La plaie bourgeonne au niveau des plans superficiels et une suture secondaire est faite sans anesthésie : l'os reste blanc dans l'aditus et dans toute la partie mastoïdienne. Les méninges dénudées n'ont pas encore commencé leur réaction et restent jaunâtres. A la ponction lombaire : « 26,8 éléments par mm³ dont 14 % de polynucléaires, 78 % de lymphocytes, 8 % de cellules conjonctives, 0,75 gr. d'albumine ».

Une cure aux extraits hépatiques est commencée.

A partir du 2 mars, et jusqu'au 7 mars inclus, la quantité de Sulfamide donnée par la bouche est ramenée à 4 gr. Il n'est pas fait de ponctions lombaires et par conséquent, pas d'injection intra-rachidienne les 2 et 3 mars. Ces 2 et 3 mars : la T = 37°2 le matin, 37°8 le soir; le pouls à 100-105.

Le 4 mars : ponction lombaire suivie d'une injection intrarachidienne de 10 cc. de la solution à 0,85 % de sulfamide. Le liquide C. R. examiné montre « 4,2 éléments par mm³ dont 83 % de lymphocytes, 15 % de cellules conjonctives, 2 % de polynucléaires, 0,80 gr. d'albumine ». Le taux des urines est redescendu à 1250 cc.

Le 4 mars au soir, élévation thermique à 38°6 sans cause nette.

A partir du 5 mars, la T. oscille entre 37° le matin, 37°4 le soir, le pouls restant rapide jusqu'au 12 mars et ne redevenant normal que vers le 15.

Le 6 mars les fils de la suture sont enlevés; la suture s'est à peu près réalisée; l'os de la mastoïde commence à bourgeonner; seules les méninges dénudées restent toujours atones.

Le 8 mars, il est pratiqué une dernière ponction lombaire suivie d'une dernière injection intrarachidienne de 10 cc. de la dilution à 0,85 % de sulfamide. A l'examen « 6,8 éléments par mm³ dont 84 % de lymphocytes, 8 % de polynucléaires, 10 % de cellules conjonctives ». La malade commence à descendre dans le jardin de l'hôpital. Le 10 mars, elle a repris un habitus absolument normal. Son anémie est en voie de disparition.

Du 8 au 11 mars, elle prend per os 3 gr. de sulfamide.

Du 12 au 15 mars, elle en prend 1 gr. par jour.

A partir du 16 mars la médication est suspendue.

Le 19 mars, la malade quitte l'hôpital et revient ensuite régulièrement aux pansements.

La cavité pétromastoïdienne a pris un aspect presque normal et s'épidermise régulièrement; les méninges à la périphérie de la dénudation commencent à réagir: un liseré rouge limite la portion centrale jaunâtre qui se rétrécira ensuite peu à peu. Au 1^{er} avril cette portion jaunâtre a toutefois la grandeur d'une pièce de 0,50 fr.

En résumé : femme de 34 ans. Méningite et coma au troisième jour d'une otite. Au début, 8 grammes de sulfamide par la bouche et injections intra-rachidiennes de 20 cc. de la dilution à 0,85 %; 4 milligrammes pour 100 cc. de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien (Nitti). Ce liquide est devenu stérile au bout de 36 heures. Les signes cliniques de méningite ont disparu en 8 jours. Au bout de 15 jours de traitement, température : 37 et 37°5; 30 éléments dont les 2/3 de lymphocytes dans le liquide céphalo-rachidien ».

B) DEUXIEME GROUPE D'OBSERVATIONS : OBSERVATIONS DES AUTEURS FRANÇAIS ET ANGLO-AMERICAINS, PUBLIEES CES DEUX DERNIERES ANNEES.

Soit 53 cas de méningites à streptocoques.

Nous distinguerons :

1° Les observations de malades traités exclusivement par les dérivés azoïques du soufre.

2° Les observations de malades traités à la fois par les dérivés azoïques du soufre et par les dérivés non azoïques.

3° Les observations de malades traités exclusivement par un dérivé non azoïque du soufre : p.-amino-phényl-sulfamide (1162 F.)

(1) Les observations des auteurs rapportent toujours le médicament utilisé, sous son nom de spécialité. Nous croyons utile, pour faciliter la lecture des observations et permettre de distinguer aisément les cas où furent employés le para-amino-phényl sulfamide 1162 F. ou ses dérivés de reproduire ci-dessous d'après une note de la rédaction des annales médico-chirurgicales (T. III, n° 3, Mars 1938), la liste de noms déposés concernant des préparations à base de 1162 F.

En France : *Néo-coccyll*, qui a été utilisé dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris, *Septoplîx*, *Lysococcine*.

A l'étranger :

<i>Ambeside</i>	<i>Proseptol</i>	<i>Sulfanilamide Ganc et J.</i>
<i>Antistreptine</i>	<i>Septamide</i>	<i>Sulfanilamide Lederle</i>
<i>Astreptine</i>	<i>Stopton-Album</i>	<i>Sulfanilamide Merck</i>
<i>Colsulanyde</i>	<i>Stramid</i>	<i>Sulfanilamide Monsanto</i>
<i>Deseptyl</i>	<i>Streptazol</i>	<i>Sulfanilamide National</i>
<i>Eresypan</i>	<i>Streptocide</i>	<i>Sulfanilamide Parke et D</i>
<i>Ergaseptone</i>	<i>Streptoclase</i>	<i>Sulfanilamide Squibb</i>
<i>Prontosil-Album</i>	<i>Sulfamidyl</i>	<i>Sulfanilamide Wander</i>
<i>Prontylin</i>	<i>Sulphonamide P (B. W.)</i>	<i>Supron</i>
<i>Proseptine</i>	<i>Sulfanilamide Calco</i>	<i>Thérapol</i>

1°. OBSERVATIONS DE MALADES TRAITÉS EXCLUSIVEMENT PAR LES
DÉRIVÉS AZOÏQUES DU SOUFRE.

OBSERVATION 4.

CAUSSÉ, LOISEAU, et GISSELBRECHT : (février 1936).

Ce sont, croyons-nous, les premiers auteurs en France qui publièrent l'observation d'une méningite otogène à streptocoques, traitée exclusivement par les dérivés azoïques et guérie. Pour Edward DYER, ANDERSON (1937) ce serait la première guérison publiée dans la littérature médicale. Cette observation a été rapportée à la séance du 27 avril 1936 de la Société de laryngologie des Hôpitaux de Paris. Nous en donnons ci-dessous un résumé.

Otite phlycténulaire banale évoluant vers la guérison. Suivie de méningite purulente à streptocoques dont les signes cliniques et la ponction lombaire attestent la gravité. Deux jours après la constatation de la méningite, traitement par l'administration buccale et intraveineuse d'un colorant azoïque dérivé de la chrysoïde (Rubiazol). En moins de 24 heures chute de la température. En 48 heures liquide céphalo-rachidien stérile. Chimiothérapie pendant 13 jours, pas de thérapeutique chirurgicale; guérison.

OBSERVATION 5.

F. LEMAITRE et LEROUX-ROBERT (rapporté par R. MARTIN et A. DELAUNAY).

« Cas de F. LEMAITRE suivi par LEROUX-ROBERT et guéri par le RUBIAZOL et le sérum de VINCENT ».

OBSERVATION 6 et 7.

ROUGET et VAIDIE : deux cas de méningites à germes associés; guérison par le Rubiazol, sept. 1936).

OBSERVATIONS 8.

LALLEMANT et POLLET, « 2 cas de méningites à streptocoques actuellement guéries, traitée par le Rubiazol et le sérum de Vincent » (septembre 1936).

OBSERVATION 10.

VAN NIEUWENHUYSE : méningite à streptocoques et septicémie à streptocoques d'origine otitique traitées par le sérum de Vincent et le Rubiazol; guérison. (1936).

OBSERVATION 11.

A la séance de la Société de Laryngologie des hôpitaux de Paris du 20 décembre 1937, un malade de M. RELIQUET.

Nous en résumons l'observation :

Otite datant de 15 jours, mastoïdectomie sans mise à nu de la dure-mère ni du sinus, pas de pus; mucosités. Méningite à streptocoques (cultures pures et abondantes). Trois jours après la mastoïdectomie, réintervention. Dénudation de la dure-mère qui apparaît blanchâtre et tendue. Pas de collection purulente. Il est donné quotidiennement 20 cc. de Septicémine, 40 cc. de sérum de Vincent, 10 comprimés de Rubiazol. Le liquide céphalo-rachidien a été stérile au 4^e jour.

L'auteur ne croit pas à l'action exclusive de la chimiothérapie et conclue « il faut être très prudent dans l'appréciation du rôle joué par la médication anti-infectieuse ».

OBSERVATION 12.

A l'étranger, CLAYTON et LUCAS : un cas de méningite à streptocoques hémolytiques traitée par le Prontosil : guérison (13 mars 1937).

Nous donnons ci-dessous le résumé de cette observation.

Enfant de 9 ans admis le 6 octobre 1936 avec un syndrome méningé et une otite purulente coulant depuis 2 semaines. Enfant très faible considéré comme perdu. A la ponction lombaire liquide clair mais hypertendu, légère réduction des chlorures. Sérum antiméningococcique. Le 9 octobre les signes généraux et physiques persistent. Une ponction lombaire est pratiquée : Liquide trouble et plus hypertendu qui est envoyé au laboratoire pour examen bactériologique. Il est donné du sérum anti-méningococcique polyvalent intraveineux. Le 13 octobre, le laboratoire indique que du streptocoque β hémolytique a poussé en culture sur le liquide envoyé. Devant cette réponse, il est donné le 13 octobre 10 cc. de Prontosil intramusculaire et 2 comprimés de Pron-

tosil à prendre 3 fois par jour par voie buccale. Après 31 heures de traitement, la température tombe à la normale. Le 16 octobre, le liquide céphalo-rachidien est encore louche, les cultures positives au streptocoque β hémolytique. La thérapeutique est continuée jusqu'au 24 octobre, le signe de Kernig disparaît le 15 novembre. Guérison.

Il faut noter que trois doses de sérum de convalescent de scarlatineux ont été injectés dans les veines mais la température était alors déjà retombée à la normale. Il a été prescrit au total 180 cc. de Pron-tosil intra-musculaire, 108 comprimés de Prontosil per os; une injection de sérum anti-méningococcique tout au début, 60 cc. de sérum de convalescent de scarlatineux tout à la fin; guérison après 2 mois environ, culture positive pendant 8 jours au moins. Il n'y a pas eu de résultat concernant la numération des éléments cellulaires du liquide céphalo-rachidien.

2° OBSERVATION DE MALADES TRAITÉS A LA FOIS PAR DES DÉRIVÉS AZOÏQUES ET PAR DES DÉRIVÉS NON AZOÏQUES DU SOUFRE.

OBSERVATION 13.

I. VITENSON et C. KONSTAM signalent un cas de méningite à streptocoques hémolytiques compliquée d'otite moyenne aiguë traitée par le Prontosil album et par les méthodes chirurgicales classiques. Survie (10 avril 1937).

Les auteurs après des rappels statistiques rapportent leur observation. Nous la résumons ci-dessous.

Enfant de 10 ans 1/2 admis le 13 novembre 1936 avec une otite moyenne gauche datant de trois semaines. Température brutale au 10^e jour. On pratique à gauche l'opération de SCHWARTZE (on trouve: ostéite de la mastoïde avec pus et granulations dans de nombreuses cellules. La corticale du sinus est normale, le sinus n'est pas dénudé. Dénudation de la dure-mère au niveau de l'antre sur 5 à 6 mm. On ne trouve pas d'abcès extra-dural. Eradication de la pointe et des cellules de Trautman. Sept jours après: amélioration, disparition de la suppuration. Au 12^e jour apparition d'un syndrome méningé... A la ponction lombaire 3690 éléments cellulaires en majorité polynucléaires. Coccis. Culture: streptocoques hémolytiques. Albumine 80 mmgr. par cc. Le même soir réintervention (opération de NEUMAN pour les méningites...

mise à nu de la dure-mère qui apparaît tendue et, quoiqu'elle bombât dans la cavité opératoire, ne fut pas incisée)... Délire pendant 24 heures. Le soir coma. Nouvelle ponction lombaire (les résultats ne sont pas donnés). Trois jours après : amélioration. Guérison en quatre semaines. Convalescence interrompue par 6 jours de fièvre continue. La température est redevenue normale 20 jours après la deuxième opération.

Le traitement médical post-opératoire a consisté en des ponctions lombaires quotidiennes pendant 13 jours et l'administration de 10 cc. de Prontosil par voie parentérale. Ainsi que par l'administration per os de 2 comprimés de Prontosil album.

Le liquide céphalo-rachidien devint stérile le 7^e jour et le nombre des éléments cellulaires qui était de 3690 au début est tombé à 35 éléments 13 jours après l'opération.

OBSERVATIONS 14-15 et 16.

F. F. SCHWENTKER, F. P. CLASON, W. A. MORGAN, J. W. LINDSAY; P. H. LONG, à propos de « l'utilisation du p.-amino-benzène-sulfamide et de ses dérivés dans le traitement de la méningite à streptocoques β hémolytiques » (avril 1937), rapportent 4 cas de méningite à streptocoques traitées par le Sulphonamide (p.-amino-phényl-sulfamide américain) et par le Prontosil soluble. Deux malades avaient un foyer étiologique ostéitique primitif, un autre une étiologie traumatique, le quatrième aucun foyer étiologique reconnaissable. Dans trois des quatre cas, une intervention chirurgicale a été faite en corrélation avec le traitement chimique. Trois malades ont survécu, un est mort.

Les auteurs préconisent l'administration de sulfamide par l'association d'une thérapeutique buccale et intra-rachidienne. Par voie buccale ils conseillent 1 gramme de sulfamide par 9 kgs du poids du corps pour un malade pesant plus de 45 kgs. Leur posologie sera reprise dans un chapitre ultérieur. Ils concluent que le traitement par voie rachidienne doit être continué 48 heures après stérilisation du liquide céphalo rachidien. Ci-dessous le résumé des 4 observations rapportées :

OBSERVATION I.

Fille de 6 ans qui a présenté un syndrome méningé clinique et un liquide céphalo-rachidien trouble à streptocoques hémolytiques à l'examen direct 6 jours après une otalgie. Elle fut d'abord traitée par du sérum anti-méningococcique. On pratiqua ensuite une mastoïdectomie en même temps que fut instituée la chimiothérapie par voie buccale au sulphonamide (p-amino phényl-sulfamide 1162 F. américain). Amélioration progressive rapide.

OBSERVATION II.

Enfant de treize ans : méningite à streptocoques 1 mois après les oreillons et 15 jours après une infection des voies respiratoires. Pas de foyer étiologique évident. Traitée par du sérum anti streptococcique, des transfusions de sang et l'administration de sulphonamide. Elle guérit malgré le développement d'une néphrite aiguë au 25^e jour.

OBSERVATION III.

Enfant de neuf ans : otite chronique. Réchauffement de l'otite et apparition d'une méningite. Mastoïdectomie. Deux transfusions du sang, injection intra-rachidienne de Prontosil. La température baissa. Amélioration. Il y eut cependant une reprise des symptômes méningés cliniques et biologiques. Les auteurs ne donnent pas d'autres précisions concernant ces observations.

Le quatrième cas est celui d'un homme de 45 ans opéré de tumeur crânienne, compliquée 7 jours après de cellulite. Streptocoques hémolytiques dans le pus de la plaie et dans le liquide céphalo-rachidien. Mort malgré la chimiothérapie.

Cet article est intéressant par les conclusions des auteurs que nous avons rapportées, par les résultats obtenus. Il est regrettable que des observations plus détaillées ne précisent pas les incidents cliniques.

La néphrite aiguë de l'observation deux, dont le pronostic a été bon, est peut-être d'origine toxi-médicamenteuse. Dans l'observation 3 apparaît une rechute ou récurrence : incident que nous retrouverons dans d'autres observations.

OBSERVATION 17.

M. D. FRIEDMAN et L. LIEBERMAN rapportent un cas grave de méningite à streptocoques hémolytiques guérie après traitement par le Prontosil et le sulfanilamide (1937).

Il a été donné au total 95 cc de Prontosil (la forme n'est pas spécifiée) et 213 grains de sulfanilamide.

OBSERVATION 18.

E. DYER ANDERSON rapporte un cas de guérison de méningite après usage du Prontosil et du sulfanilamide (6 mai 1937).

L'auteur à propos de son observation fait une revue générale de la question. Il rappelle la statistique de GRAY (1935) qui donne 97 % de cas fatals jusqu'à cette date. L'auteur à retrouvé 9 autres cas de guérison ce qui avec sa propre observation donne 76 cas de guérison de méningites à streptocoques dans les 36 dernières années.

Il rappelle ensuite, les deux observations, princeps à son avis, de méningites à streptocoques guéries par la chimiothérapie soufrée : 1 cas de WALKER et KING (méningite à streptocoques post abortum) et le cas de CAUSSE, LOISEAU et GISSELBRECHT rapporté plus haut.

A propos de la modalité de la thérapeutique, il note que l'on a donné au début le médicament par voie buccale et intraveineuse. Il croit inutile cette deuxième voie d'administration et conseille les voies intramusculaires et buccales.

Ci-dessous le résumé de son observation.

« Enfant de 9 ans amené à l'Hôpital ABBOTH le 16 février 1937... Otalgie gauche 9 jours auparavant qui a persisté jusqu'à l'avant-veille de l'entrée à l'Hôpital sans écoulement. La veille de son entrée à l'hôpital on prend la température : 99°5 F. (température prise par la bouche). Le soir il se plaint de nouveau de son oreille gauche, le jour suivant son entrée à l'hôpital, céphalée, température, vomissements, abattement, stupeur à la fin du jour. 105° F (rectale). Demi-coma. L'enfant ne répond pas aux questions, allure de souffrance... Syndrome méningé clinique... Le tympan gauche apparaît infiltré, bombé non pulsatile, l'oreille droite normale. A la radio un certain degré d'infiltration des cellules mastoïdiennes, mais sans évidence de destruction cellulaire.

EVOLUTION ET TRAITEMENT. Ponction lombaire. On retire 50 cc. de liquide louche un peu hypertendu; Il n'y a de germes, ni à l'examen direct ni après centrifugation. Eléments cellulaires nombreux, malheureusement

non comptés. Cultures : Streptocoques hémolytiques dans le liquide céphalo rachidien et dans le sang ayant poussé en 24 heures. On fait une paracentèse du tympan gauche le lendemain, le coma apparaît un peu diminué. On donne 6 comprimés de 0,30 de sulfanilamide (soit 1 gr. 60 par jour à prendre en 3 fois) on fait deux injections intramusculaires de 5 cc. de la solution à 2,50 % de Prontosil. Cette thérapeutique sera continuée pendant 7 jours, puis diminuée pendant les 3 jours suivants; soit 3 comprimés de 0,30 par jour de sulfanilamide et une injection intramusculaire de 5 cc. de la solution à 2,50 de Prontosil. On cesse donc toute thérapeutique 10 jours après l'entrée à l'Hôpital. Amélioration rapide, le matin du 18. Température 102° F. l'enfant répond aux questions, reconnaît ses parents, dit qu'il ne souffre pas, léger écoulement de l'oreille gauche. Le jour suivant 19 février température le matin 101 F. et 98°8 F. le soir. La raideur de la nuque a nettement diminué, disparition du ptosis et de l'hyperthésie. A la ponction lombaire on retire 20 cc. d'un liquide un peu hypertendu moins trouble avec 450 éléments cellulaires par mm³ dont 68 % de polynucléaires. Cultures négatives. Le 20 février, assis sur son lit, 22 février état normal, 22 février une semaine après l'admission, à la ponction lombaire, liquide presque clair, non hypertendu avec 188 éléments cytologiques dont 50 % polynucléaires cultures négatives. Le 25 février... à la ponction lombaire, liquide clair non hypertendu 75 éléments cytologiques dont 50 % de polynucléaires. Cultures négatives.

En conclusion, guérison rapide et complète.

OBSERVATION 19.

M. J. L. FRAGER, rapporte un cas de guérison de méningite à streptocoques par le Prontosil (associé en réalité au Prontosil Album), (15 mai 1937).

Ci-dessous résumé de l'observation.

Jeune homme de 17 ans. Fracture de l'étage antérieur du crâne guérissant. Apparition au bout de 8 jours d'un syndrome méningé avec liquide céphalo rachidien trouble et hypertendu 100 éléments cellulaires tous polynucléaires, pas de germes à l'examen direct, cultures stériles. Le lendemain le malade est dans le coma avec troubles sphinctériens; 6 jours après, le 20 novembre, l'état général est désespéré; une ponction lombaire (la troisième) est pratiquée et révèle du streptocoque à l'examen direct confirmé ultérieurement par les cultures. Devant ce résultat il est injecté 20 cc. de Prontosil intraveineux et donné 6 comprimés de Prontosil Album en 3 doses par voie buccale. Ce trai-

tement sera continué 8 jours. Amélioration rapide, pas de signes d'intoxication médicamenteuse. Le malade apparaît parfaitement guéri au 8^e jour. Il quitte l'hôpital 5 jours après. Il est revu 3 mois plus tard; seul stigmate : léger ptosis de la paupière supérieure droite.

OBSERVATIONS 20-21.

M. H. WEINBERG R. R. MELLON et L. A. SHINN. Les auteurs rapportent deux cas de méningites à streptocoques traités avec succès par le sulfanilamide et le Prontosil (5 juin 1937).

La sulfanilamide est administrée par voie buccale et par voie rectale. Il fut associé le Prontosil intramusculaire. Les deux malade ont guéri.

Ci dessous un résumé des observations.

OBSERVATION I.

Jeune homme de 17 ans admis à l'hôpital le 31 juillet 1936 se plaignant de céphalée, écoulement d'oreille, fièvre, nausées et vomissements, malade délirant.

Antécédents : le 28 juillet après un bain de rivière, otite moyenne aiguë. Température 2 jours après. Aggravation les jours suivants...

Après Examen clinique et neurologique, un diagnostic de méningite et d'otite moyenne aiguë avec mastoïdite est porté. Mastoïdectomie effectuée la nuit même « cavité Antrale ouverte, pus sous pression, cellules nécrosées, curetage ». La première ponction lombaire fut effectuée le 31 juillet : 750 éléments cellulaires par mm³, streptocoques hémolytiques à l'examen direct. Le premier septembre est commencé le traitement sulfamidé : Prontosil : injection intramusculaire de 5 cc. 3 fois par jour pendant 3 jours, puis de 5 cc. 2 fois par jour pendant un jour puis de 5 cc. une fois par jour pendant 2 jours. Sulfanilamide : voie buccale 6 comprimés (0,30) par jour pendant 5 jours.

Evolution : la température tombe au bout de 48 heures et le coma diminue. Le 4^e jours amélioration notable; néanmoins à la ponction lombaire, 850 éléments cellulaires en majorité polynucléaires. Streptocoques à l'examen direct mais les cultures ne donnèrent qu'une ou deux colonies. Deux jours après, la rigidité de la nuque a disparu; le jour suivant élévation légère de la température qui oscillera quelques jours entre 100°6 F. et la normale. Le malade quitte l'hôpital le 15 septembre un peu plus de 2 semaines après son admission pleinement guéri. Il est revu en Février 1937 : Il persiste un léger nystagmus gauche.

Examens de Laboratoires : 1°) premier examen d'urine le 1 sep-

tembre 1936, 2 gr. d'albumine. Les urines, examinées chaque jour, étaient normales au 4^e jour. 2^e) Premier examen de sang le 31 août; globules rouges : normaux. Leucocytose (19.500 éléments) avec polynucléose (90 %). Les jours suivants : hyperleucocytose (18.000 éléments), 2 jours après 11.650 éléments (polynucléaires 79 %). Dernier examen de sang le 9 septembre 11.000 éléments.

OBSERVATION II.

M. B., fillette de 10 ans admise à l'hôpital en Janvier 1937 avec écoulement d'oreille, céphalée sévère, vomissements, fièvre, stupeur. Antécédents, otite moyenne aiguë droite au printemps 1937, 2 paracentèses. Bon état général, sauf l'écoulement de l'oreille qui persiste jusqu'en Juillet. En décembre dernier, réapparition de l'écoulement à la suite d'un rhume avec otalgie et fièvre légère. Une semaine avant l'admission à l'hôpital céphalée intermittente. Le 15 janvier 1937, veille de l'admission, rachialgie et céphalée, trois vomissements suivis d'une ascension de température. Le 16 janvier, la température était plus élevée le matin, la malade paraît en état de délire.

Le jour de l'admission, l'état paraît très grave. A l'examen clinique, le diagnostic posé fut méningite à streptocoques; à la ponction lombaire, liquide, trouble hypertendu coulant en jet, 3.000 éléments cellulaires par mm³ en majorité polynucléaires. On institue immédiatement le traitement au Prontosil et au Sulfanilamide : Prontosil intramusculaire : 5 cc. 3-4 fois par jour pendant 2 jours. Sulfanilamide voie buccale : 5 grains toutes les 4 heures pendant 2 jours, 5 grains toutes les 2 heures pendant 2 jours, 10 grains toutes les 2 heures pendant 2 jours. Sulfanilamide voie rectale (solution aqueuse), 15 grains toutes les 6 heures pendant 2 jours.

Evolution. Pas de changement durant les 48 premières heures; le troisième jour, légère amélioration, diminution de la raideur de la nuque, disparition du Babinski. Le 9^e jour légère teinte jaune des téguments. Une numération globulaire donne : anémie légère. Le sulfanilamide est continué les jours suivants. On donne un traitement reconstituant. Trois jours après le malade peut suivre une conversation. Le malade quitte l'hôpital le 9 février, 23 jours après son admission, guéri (réserve faite d'une paralysie de la 3^e paire). Le 27 mars le malade est revu, il persiste un ptosis gauche et une rétraction pupillaire.

Examen de Laboratoire : Urine 2 gr. d'albumine; premier examen de sang le 10 janvier : globules rouges normaux; hyperleucocytose (18.000), polynucléose (98 %). Second examen de sang : légère réduction du nombre des éléments rouges et de l'hémoglobine. Hyperleucocytose (14.000 éléments), polynucléose 77 %. Le troisième examen de sang montra le même nombre de globules rouges, hyperleucocytose ac-

crue (20.300 éléments), polynucléose 82 %. Le seul effet toxique fut observé chez le malade 2. Cyanose et ictère, modification sanguine...).

Les auteurs concluent « 1) Deux malades atteints de méningite grave à streptocoques, l'un d'entre eux en particulier, furent traités avec succès par le Prontosil et le sulfanilamide; 2) l'un des malades guérit, mais le deuxième conserve encore une paralysie de la troisième paire.

3°) d'après notre expérience clinique ce médicament doit être utilisé d'urgence dans les méningites à streptocoques ».

OBSERVATION 22.

G. C. DRAESEKE et E. F. RAYNOR, rapportent un cas de méningite à streptocoques traité par le Prontosil (et le Prontylin) (juillet 1937).

Nous donnons ci-dessous le résumé de leur observation.

Il s'agit d'une fillette de 14 ans admise à l'Hôpital Général de VANCOUVER, le 9 décembre 1936 avec une otite suppurée gauche datant de 7 jours, Mastoïdectomie, le 10 décembre (pus et cellules nécrosées, mise à nu du sinus qui paraît sain. Le 16 décembre apparition de vertiges sans nystagmus. Le 18 décembre apparition d'un syndrome méningé. A la ponction lombaire, 2.500 éléments par mm^3 tous polynucléaires; streptocoques en chaînettes à l'examen direct, streptocoques, hémolytiques, en cultures au bout de 24 heures.

Les 18-19-20 et 21 décembre, il est prescrit chaque jour 5 cc. de prontosil intramusculaire toutes les 4 heures, et 10 grains de Prontylin par voie buccale.

Le 19 à la ponction lombaire 780 éléments par mm^3 . Le 20, 780 éléments. Le 22 décembre, on ne fait que deux cc de Prontosil intramusculaire. A la ponction lombaire : 820 éléments par mm^3 de liquide céphalo-rachidien.

Le 23 décembre toujours pas d'amélioration clinique. A la ponction lombaire 590 éléments par mm^3 de liquide céphalo-rachidien. On décide d'adjoindre à la thérapeutique des jours précédents 2 cc. de la solution de Prontosil à 2,5 % en injection intrarachidienne. Le 24 décembre à la ponction lombaire 325 éléments par mm^3 de liquide céphalo-rachidien. Immédiatement après l'injection de Prontosil la malade éprouve une sensation de brûlure au niveau de la tête, vomit et tombe étourdie. La température reste élevée tout le jour, la malade de plus en plus somnolente, mais à la ponction lombaire il n'y a que 325 éléments cellulaires par mm^3 de liquide céphalo-rachidien.

A partir du 25 décembre en raison de l'effet toxique de la veille on

abaisse à 1 cc. l'injection intrarachidienne de Prontosil. On continue l'administration de 5 cc. de Prontosil intramusculaire toutes les 4 heures et de 10 grains de Prontylin par voie buccale. Dès ce jour les signes cliniques sont améliorés (disparition des signes de Kernig). Le 26 décembre même thérapeutique. A la ponction lombaire 85 éléments par mm^3 dans le liquide céphalo-rachidien. Le 27 décembre en raison de l'amélioration clinique on suspend les injections intrarachidiennes de Prontosil. On continue la thérapeutique buccale et intramusculaire. Le 28 décembre l'amélioration continue. Le 29 décembre à la ponction lombaire 30 éléments par mm^3 dans le liquide céphalo-rachidien; cultures stériles après 48 heures. Les 29 et 30 décembre on donne 10 grains de Prontylin par voie buccale; on fait une seule injection intramusculaire de Prontosil. A la ponction lombaire : 30 éléments cellulaires par mm^3 de liquide céphalo-rachidien, cultures négatives après 48 heures. Le 31 décembre on ne donne que 5 grains de Prontylin et une injection intramusculaire de 5 cc. de Prontosil. Le premier janvier on cesse toute thérapeutique. L'auteur conclue entre autre : « Le Prontosil en injection intrarachidienne n'a pas donné de résultats toxiques tant que la dose a été petite, une dose plus élevée a produit une sensation de brûlure dans la tête, de la céphalée, des nausées et vomissements, de l'hyperthermie. Il n'y a pas eu d'effet appréciable sur le sang. Il y a eu diminution progressive de la dose médicamenteuse parce que l'auteur ne savait pas quels effets pouvait avoir une cessation brutale.

OBSERVATIONS 23-24.

H. B. SMITH et E. H. COON rapportent deux cas de méningites à streptocoques hémolytiques avec guérison par le Prontosil et le sulfanilamide (juillet 1937).

OBSERVATION 25.

C. L. THOMPSON rapporte un cas de guérison de méningite à streptocoques après usage prolongé de Prontosil et de Prontylin (août 1937).

OBSERVATION 26.

J. DANIELEWIEZ remarque la valeur thérapeutique de l'an-

tistreptin dans un cas de méningite purulente otitique (Sulfanilamide) (8 août 1937).

Nous n'avons pas traduit cet article polonais; l'auteur cite les cas de ROUGET et VAIDIE LALLEMANT et POLLET, Van Nieuvenhuize.

Sa posologie a été la suivante : les 4 premiers jours 24 comprimés d'antistreptin et 5 cc. de Prontosil intra-musculaire; les 5 jours suivants 12 comprimés d'antistreptin; les jours suivants dose dégressive du médicament à savoir 8-6-4-3-2, puis 1 comprimé d'antistreptin.

OBSERVATION 27.

L. B. BERNHEIMER et W. COOLEY rapportent un cas de méningite à streptocoques avec guérison.

OBSERVATION 28

M. PINARD et MADURO (cités par R. MARTIN et A. DELAUNAY).

OBSERVATION DE MM. Marcel PINARD et MADURO. — « Femme de 32 ans, traitée dans le service de M. Pinard, pour syphilis en pleine activité et érythrodermie arsenicale. A la suite d'une otite grippale, une mastoïdite se déclare qui est opérée à la troisième semaine. Au cours de l'opération, éraillure légère de la dure-mère qui ne paraît pas pénétrante.

Le lendemain, température à 40° et raideur de la nuque.

La ponction lombaire montre un liquide louche : réaction cytologique abondante et présence de streptocoques décelée par cultures.

La malade prend alors 6 comprimés par jour de Septazine, et 6 comprimés de Rubiazol. Après 3 jours de ce traitement, l'état ne s'est pas amélioré; le syndrome méningé est très marqué. La température est élevée, et le liquide céphalo-rachidien purulent.

On prescrit alors 5 grammes par jour de 1162 F. Amélioration rapide et chute de la température; disparition des germes dans le liquide.

Guérison en quelques jours. »

OBSERVATION 29-30-31.

A. LEWY au rapport du Congrès de Chicago sur la méningite

otitique (1938) rapportent 3 cas de méningite à streptocoques hémolytiques d'origine otitique avec guérison après traitement par les colorants sulfonés (Sulfanilamide-Prontosil). La forme n'a pas été spécifiée.

Pour les auteurs l'urotropine peut avoir une valeur préventive mais ne guérit pas les méningites. Le diethyl-hydrocupréine et l'or colloïdal en injection intraveineuse n'ont pas donné de résultats satisfaisants.

OBSERVATIONS 32 à 44.

NÉAL J. B. et APPELBAUM E., rapportent leur expérimentation avec le sulphanilamide au cours des méningites (2 février 1938).

Leurs résultats portent sur les 7 derniers mois. Pour les auteurs les possibilités du sulphanilamide ne sont pas encore complètement connues, « sa valeur paraît grande dans les infections à streptocoques hémolytiques, encourageante dans les infections à méningocoques et à pneumocoques »... Les auteurs ont utilisé le Prontosil intramusculaire — le prontylin par voie buccale et une solution à 0,8 % de Prontylin cristallisé pour injection par voie intrarachidienne. Leur impression est « qu'il n'est pas nécessaire d'utiliser les doses élevées préconisées par certains auteurs » En règle ils ont donné 5 cc. au moins de Prontosil toutes les 4 heures chez les jeunes enfants et 10 cc. toutes les 4 heures chez les grands enfants et les adultes, associé à 5 à 15 grains de prontylin toutes les 6 heures. Cette association leur a paru préférable à l'administration de l'un ou l'autre des médicaments isolés. Dès l'apparition d'une amélioration clinique évidente l'administration du Prontosil intramusculaire était habituellement suspendue, mais celle du Prontylin poursuivie durant une durée variable. « Quoiqu'il y ait des références à l'utilisation sous-cutanée de la solution de Prontylin cristallisé » les auteurs l'ont « administrée uniquement par voie rachidienne ». Ils précisent ensuite la modalité de la thérapeutique.

Puis ils étudient la toxicité du médicament. Ils n'ont pas observé d'effets toxiques « à un degré alarmant ». Dans les mé-

ningites à streptocoques hémolytiques, les résultats obtenus leur ont semblé tout à fait « étonnants ».

Ils rapportent 17 cas, tous secondaires à des otites ou à des mastoïdites à l'exception d'un seul cas associé à une pansinusite. Dans ces cas, on trouva le streptocoque hémolytique en cultures dans le liquide céphalo-rachidien. Certaines des chaînettes hémolysaient seulement le sang du cheval et dans des milieux non sucrés. Un autre cas de méningite était probablement dû au streptocoque hémolytique, malgré la stérilité des cultures, car secondaires à une scarlatine. Sur les 17 cas où le diagnostic était sûr, 13 guérisons et 4 morts.

Obs. 1. — Femme de 21 ans, sinusite maxillaire droite et otite moyenne aiguë droite avec mastoïdite. Drainage de l'antre par mastoïdectomie, ponction lombaire; sérum de convalescent de fièvre de scarlatine, guérison.

Obs. 2. — Fillette de 7 ans, otite gauche avec mastoïdite; traitement par mastoïdectomie; ponctions lombaires; sulphanilamide, guérison.

Obs. 3. — Garçon de 5 ans 1/2 otite gauche, traitement : 4 doses de sérum antiméningococcique, ponctions lombaires, sulphanilamide, guérison..

Obs. 4. — Femme de 43 ans, otite droite; ponctions lombaires; sulphanilamide; guérison.

Obs. 5. — Fillette de 3 ans 1/2, otite gauche; traitement : ponctions lombaires; sulphanilamide, guérison..

Obs. 6. — Fillette de 11 ans, otite droite avec mastoïdite. Traitement ponctions lombaires; sulphanilamide, guérison.

On a refusé l'opération et la mastoïdite a persisté après guérison de la méningite.

Obs. 7. — Fillette de 2 ans, double otite avec mastoïdite droite après une fièvre scarlatine. Traitement : mastoïdectomie droite avec ligature de la jugulaire droite. Ponctions lombaires, sulphanilamide, sérum de convalescent de scarlatine, mort. La méningite est apparue 7 jours après l'opération. L'autopsie a montré une hernie du cervelet et une thrombose des sinus latérales et transverses gauche de la jugulaire gauche.

Obs. 8. — Garçon 5 ans 1/2, otite gauche avec mastoïdite après

pneumonie, traitement, mastoïdectomie, sérum antiméningococcique. P. L. sulphanilamide, guérison.

Obs. 9. — Garçon de 8 ans, otite droite avec mastoïdite, mastoïdectomie 1 mois avant la méningite P. L. sulphanilamide, guérison.

Les cultures dans le liquide céphalo-rachidien furent positives pendant 14 jours successifs.

Obs. 10. — Fillette de 4 ans, otite gauche avec mastoïdite et ultérieurement, otite droite, traitement mastoïdectomie gauche. P. L., sulphanilamide, guérison. A l'opération la mastoïde gauche est trouvée nécrosée malgré l'absence de signes cliniques.

Obs. 11. — Homme de 35 ans, pansinusite. Traitement: sérum antiméningococcique. P. L. sulphanilamide. mort. Le sulphanilamide ne fut utilisé que pendant 24 heures, l'autopsie a montré une pansinusite et un sarcome de l'hypophyse.

Obs. 12. — Fillette de 12 ans, otite gauche avec mastoïdite, mastoïdectomie. Ponctions lombaires, sulphanilamide, une dose de sérum antiméningococcique, guérison. A l'opération la mastoïde apparut nécrosée malgré l'absence de signes cliniques.

Obs. 13. — Nourrisson de 10 mois, otite double et mastoïdite. Double mastoïdectomie. P. L. sulphanilamide, mort. Il y avait aussi des signes cliniques évidents d'abcès du cerveau. A l'autopsie la dure-mère apparut presque détruite. Le sulphanilamide fut employé pendant moins de 12 heures.

Obs. 14. — Fillette de 8 ans, otite gauche avec mastoïdite, mastoïdectomie. P. L., sérum de convalescent de scarlatine, sulphanilamide. Guérison. A l'opération la mastoïde apparut nécrosée malgré l'absence de signes cliniques.

Obs. 15. — Fillette de 6 ans 1/2, otite droite avec mastoïdite, mastoïdectomie, P. L. sulphanilamide, mort. L'autopsie a montré une méningite mais pas de foyer local de suppuration.

Obs. 16. — Garçon de 4 ans après rougeole, otite gauche avec mastoïdite et ultérieurement otite droite avec mastoïdite. Mastoïdectomie gauche et ultérieurement mastoïdectomie droite. Ponction lombaire, guérison, la méningite est apparue 12 jours après la mastoïdectomie gauche. A ce moment fut faite la mastoïdectomie droite.

Obs. 17. — Otite double avec mastoïdite double à la suite de fièvre scarlatine, mastoïdectomie gauche et trois semaines après, mastoïdectomie droite P. L. Guérison. Le début de la méningite se produisit 12 jours après la deuxième mastoïdectomie.

« Parmi les 4 malades décédés, l'un avait une double mastoïdite. On lui trouva également des signes cliniques évidents d'abcès du cerveau et la dure-mère apparut presque détruite à l'intervention. Mort 12 heures après la première dose de médicament.

Le deuxième malade avait une pansinusite ancienne et une méningite datant de quelques jours. La malade dans un mauvais état général mourut 24 heures après le commencement du traitement à la sulphanilamide. L'autopsie montra une supuration des méninges, une sinusite sphénoïdale et un volumineux sarcome fusocellulaire de l'hypophyse.

Le troisième malade avait une mastoïdite droite consécutive à une otite moyenne, sa mort fut précédée d'une période d'amélioration notable. A l'autopsie pas d'entrée macroscopique de l'infection et pas d'apparence de foyer de suppuration.

La 4^e malade avait une double otite consécutive à une fièvre scarlatine. Mastoïdectomie à droite, exclusion du sinus et ligature de la jugulaire droite. La méningite apparut 7 jours après. La malade fut traitée par le sulphanilamide et reçut aussi du sérum de scarlatineux intrarachidien et intraveineux. Elle mourut 17 jours après l'apparition de la méningite. A l'autopsie, on trouva une hernie du cervelet dans la plaie de la mastoïdectomie droite; il y avait aussi thrombose des sinus transverses et latéraux gauches et de la veine jugulaire gauche. Il semble certain que chez les premier, deuxième et quatrième malades la gravité de l'infection était telle que l'issue fatale ne pouvait être incriminée à une défaillance du médicament ».

Les auteurs comparent ensuite leurs résultats antérieurs; nous les rapporterons au chapitre pronostic.

3° OBSERVATIONS DE MALADES TRAITÉS EXCLUSIVEMENT PAR
UN DÉRIVÉ NON AZOIQUE DU SOUFRE :
(LE P.-AMINO-PHÉNYLSULFAMIDE 1162 F).

A la liste qui va suivre il faudrait joindre 2 de nos observations personnelles (obs. 2 et 3) et 2 des 3 observations de SCHWENTKER (obs. 14 et 15) que pour la clarté nous n'avons pas voulu dissocier de son article.

OBSERVATION N° 45

R. MARTIN et A. DELAUNAY étudient l'action du p.-amino-phénylsulfamide 1162 F. dans les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques (6 octobre 1937).

Ces auteurs sont les premiers à avoir utilisé en France la chimiothérapie par le p.-amino-phényl-sulfamide 1162 F. en usage exclusif.

Nous rapportons ci-dessous le résumé de leur observation :

« Enfant de 8 ans 1/2, entré le premier mai 1937 à l'Hôpital de l'Institut Pasteur pour une méningite cérébro-spinale..., syndrome méningé... A la ponction lombaire : liquide louche dépôt abondant 8.000 globules blancs par mm³ dont 85 % de polynucléaires et 5 % de mononucléaires. L'examen bactériologique direct montre des diplocoques négatifs intracellulaires peu nombreux à moitié digérés. Il n'y a pas de bacille de K. Devant ce résultat le médecin a conseillé de faire du sérum antiméningococcique et a adressé le petit malade à l'Hôpital Pasteur... Une ponction lombaire est aussitôt pratiquée on retire ainsi 35 cc. d'un liquide purulent gris souris qui s'écoule en goutte à goutte très pressée. Se basant sur la réponse du Laboratoire de Ville et sur les caractères macroscopiques du liquide on injecte dans les méninges 30 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent et sous la peau 30 autres cc. du même sérum... L'examen immédiat du liquide céphalo-rachidien montre sur lame au milieu de polynucléaires altérés de rares cocci Gram positif disposés en chaînettes. On ne retrouve pas de diplocoques Gram négatif. Le pourcentage leucocytaire donne 95 % de polynucléaires, 5 % de mononucléaires, il y a 60 cgr. d'albumine et 83 cgr. de sucre par conséquent

une très nette hyperglycorachie.... Le dimanche 2 mai.... nouvelle ponction lombaire..... Le 3 mai, l'examen du liquide céphalo-rachidien prélevé le jour, même donne une cytologie analogue aux précédentes.... C'est alors que nous parvennons les résultats de ceux (lesensemencements) faits l'avant-veille avec le liquide céphalo-rachidien : le germe isolé est indiscutablement un streptocoque hémolytique. On arrête alors le sérum antiméningococcique que l'on avait continué à injecter en l'absence d'une étiologie exacte et l'on décide de donner à l'enfant du sulfamide par la bouche à raison de 1 gr. 50 par jour (1 comprimé de 0 gr. 50 matin, midi et soir). Ce traitement devait, disons-le dès maintenant, amener une rapide amélioration.... Lorsqu'il fut institué le cas paraissait désespéré, les contractures étaient extrêmes, l'enfant comateux ne s'alimentait plus, perdait ses urines et tout le monde attendait sa mort d'une heure à l'autre. Or, le 8 mai, nous le retrouvons nettement mieux, plus lucide : se plaint de souffrir de maux de tête mais sa nuque est un peu moins raide, par contre son strabisme persiste, les 4 jours précédents il a reçu comme seule thérapeutique 2 gr. par jour et per os de sulfamide. On pratique alors une ponction lombaire qui révèle un liquide céphalo-rachidien beaucoup moins trouble que lors des ponctions précédentes, s'écoulant lentement en goutte à goutte, l'examen de ce liquide donne les renseignements suivants : pas de microbes à l'examen direct, 75 % de polynucléaires et 25 % de mononucléaires, 500 éléments blancs par mm³, sucre 0,39, le liquide est ensemencé sur gélose ascite aucune colonie microbienne ne poussera. Le 10 mai, la température n'est plus que de 37°4. Le traitement par le sulfamide est continué à la dose quotidienne de 3 grammes, une éruption apparaît sur les téguments; elle est généralisée du type morbilliforme mais prédomine pourtant aux avant bras, elle n'est pas prurigineuse, elle sera d'ailleurs de peu de durée et disparaîtra après quelques heures... Le 17 mai l'état de l'enfant est excellent et on supprime l'ingestion de sulfamide donné les jours précédents à la dose de 6, puis de 2 comprimés par jour.

R. MARTIN et DELAUNAY, dans les *Annales Médico-chirurgicales*, T. 3, N° 3, mars 1938, ont publié un article sur le traitement des méningites purulentes à streptocoques. Ils préconisent d'après les travaux de Monsieur et Madame J. TREFOUEL, NITTI et BOVET l'utilisation du para-aminophénylsulfamide parmi les dérivés organo-soufrés, médicament « que la plupart des cliniciens semblent préférer aujourd'hui pour le traitement des méningites à streptocoques. » Ils rappellent leur observation que nous venons de résumer. « C'est à ce produit que nous avons eu recours et dans ce cas désespéré nous avons vu se produire une véritable résurrection. »

Ils citent ensuite ensuite les observations de M. PINARD et MADURO et le résumé de nos observations I-II et III, que leur a communiquées le Docteur C. HUBERT. Ils conseillent la posologie suivante « chez l'adulte

per os (les doses) sont de 6 grammes environ par jour, doses que l'on répartira dans les 24 heures à raison d'un comprimé de 0,50 toutes les deux heures. Dès qu'une amélioration aura été notée, on diminuera la dose à 4 grammes, puis à 3 grammes par jour » « chez l'enfant on pourra donner au début 0,10 cg. par kilogs, et 0,05 cgr. par la suite ». Ils insistent sur « l'intérêt qu'il y a à prolonger le traitement par le sulfamide, car récemment, chez notre petit malade nous avons pu observer 7 mois après la guérison complète de sa méningite à streptocoques un syndrome méningé rappelant cliniquement en tout point la première atteinte ». Ce fait a été discuté à la Société de pédiatrie.

Les auteurs enfin, insistent sur « l'intérêt qu'il peut y avoir » à la suite des cas traités par C. HUBERT « dans les formes particulièrement sévères, tenaces, où il y a avantage à frapper vite et fort, à injecter directement du sulfamide par voie lombaire ». Enfin « dans toutes les méningites à streptocoques secondaires à intervenir chirurgicalement pour tarir la source primitive d'infection ».

OBSERVATIONS N^{os} 46, 47, 48

C.-G. FLAKE et B. W. CAREY Jr. étudient le p.-amino-phényl-sulfamide et ses dérivés dans le traitement des infections à streptocoques β -hémolytique de l'oreille moyenne et de la mastoïde — 6 cas chez l'enfant (23 décembre 1937).

Sur les 6 cas rapportés il y a 3 méningites à streptocoques (les autres cas concernent une méningite stérile, 1 abcès péri-sinusal avec septicémie, et une mastoïdite après une scarlatine).

Les auteurs prescrivent les posologies suivantes :

Voie buccale : dose initiale 0,06 cgr. par 9 kilogs de poids du corps, suivie d'une dose d'entretien 10 fois inférieure — la dose par 24 heures est répartie en 4 à 6 prises.

Voie sous-cutanée : solution de sulfanilamide à 0,8 % dans le sérum physiologique, dose initiale 100 cc. par 9 kilogs, dose d'entretien 100 cc. par 18 kilogs.

Voie intrarachidienne : même solution de sulfamide une à deux fois par jour. On injectera 5 à 10 cc. de moins que la quantité de liquide céphalo-rachidien retirée.

Le traitement buccal a été utilisé chaque fois que les vomissements et les nausées le rendait possible, guérison en tous les cas sans séquelles.

OBSERVATION N° 49

J. THOMAS rapporte un cas de méningite à streptocoques suivi de guérison. (Février 1937).

OBSERVATION N° 50

J.-C. ARNOLD, dans un article sur le traitement des méningites à streptocoques hémolytiques par le para-amino-benzène sulfonamide rapporte un cas de guérison (Février 1937).

OBSERVATION N° 51

T. CAWTHORNE rapporte un cas de méningite à streptocoques guéri par le sulphanilamide et précise la posologie du médicament (5 février 1938). A propos de ce cas l'auteur fait une large revue de la question; nous lui faisons plusieurs emprunts dans le courant de notre thèse.

Il conclue son article par le résumé ci-dessous :

1°) La méningite à streptocoques commence par un foyer primaire dans l'oreille ou dans le nez, puis se dissémine par les vaisseaux sanguins, par les espaces préformés ou par des voies traumatiques dans les cas moins aigus, l'os malade en contact avec les méninges est en cause.

2°) Une appréciation de ces diverses voies d'infection est un facteur important pour décider la ligne de conduite correcte à adopter.

3°) Les caractères cliniques sont décrits en trois étapes que suivent les modifications du liquide céphalo-rachidien. La vitesse avec laquelle se succèdent ces étapes dépend surtout de la voie de dissémination.

4°) L'importance du diagnostic précoce par l'examen du liquide céphalo-rachidien est telle que celui-ci doit être pratiqué malgré le danger théorique de dissémination.

5°) Conduite du traitement. Le traitement est effectué en

vue de neutraliser l'infection, de drainer l'excès du liquide céphalo-rachidien et de faire l'éradication aussi poussée que possible du foyer de primo-infection.

6°) Les guérisons fréquentes coïncident avec l'emploi du sulphanilamide.

7°) Le sulphanilamide est sans aucun doute l'agent le plus actif dans les méningites. Il ne doit pas cependant être substitué à la chirurgie dans les cas appropriés.

8°) Utilité de la connaissance de la voie de dissémination.

9°) Ne pas intervenir chirurgicalement dans les cas trop aigus, on risque beaucoup plus de dommage que de bien.

10°) Le traitement doit être institué aussi précocement que possible, tant que les forces de l'organisme sont intactes.

OBSERVATIONS N^{os} 52, 53

P. O. AGEMAN et F. G. BLAKE donnent leurs résultats cliniques avec le sulphanilamide dans le traitement des infections à streptocoques bêta-hémolytiques (Février 1938).

Les auteurs décident de « traiter systématiquement tous les cas prouvés de cette infection ». Ils suivent la posologie de LONG et BLISS, à savoir 1 gramme par jour par 20 livres de poids du corps jusqu'à 100 livres, divisé en 4 doses données à 6 heures d'intervalle sans dépasser un total de 5 à 6 grammes par jour au-dessus de 100 livres. Par voie parentérale : 0,8 gr. par 40 livres de poids du corps par jour donné à la concentration de 0,8 % en solution saline physiologique. Ils considèrent ces doses comme pouvant être révisées. Le maximum donné fut de 5 grammes par jour par voie buccale et 3,2 gr. par voie parentérale. La voie buccale leur semble la meilleure méthode d'administration; la voie parentérale l'exception.

En ce qui concerne les méningites à streptocoques bêta-hémolytiques, ils ont traité 5 cas :

1°) Malade de 19 ans, méningite et septicémie développée durant la convalescence d'une méningite à méningocoques, mort 5 heures après que fut institué le traitement.

2°) 25 ans, méningite, septicémie, thrombose du sinus caverneux, pansinusite; mort au 6^e jour après 3 jours de traitement.

3°) 13 ans, méningite aiguë, mastoïdite; mastoïdectomie au deuxième jour, le liquide céphalo-rachidien est stérile. Au quatrième jour, poussée fébrile, le sulfhanilamide est arrêté. Fièvre médicamenteuse sans rash au 4^e jour du traitement; guérison.

4°) Méningite, thrombose du sinus caverneux, hémiparésies. Malade encore en traitement.

5°) 52 ans, méningite, septicémie, cellulite orbitaire, thrombose du sinus caverneux; mort au cinquième jour; le malade était moribond quand fut institué le traitement.

Ainsi donc, « parmi ces 5 cas de malades atteints de méningites à streptocoques, 2 ont guéris. Parmi les 5 cas qui décédèrent, un seul (obs. 5 du tableau), peut vraiment être considéré comme un insuccès thérapeutique. Les deux autres cas fatals (1 et 2) pourraient à peine être appelés insuccès, puisque le premier mourut 5 jours après le début du traitement et le deuxième avait une infection mixte. Les 2 guérisons représentent les deux seuls malades porteurs de méningite à streptocoques bêta-hémolytiques ayant survécu durant les 10 dernières années dans cet hôpital ». Les auteurs terminent l'article en donnant la statistique en un tableau des complications qu'ils ont observées sur tous leurs malades traités par le sulfanilamide. Ces complications furent « fréquentes, variées, primordiales, quelquefois sévères ». Les auteurs proposent le terme de Drug fever (fièvre médicamenteuse) pour distinguer un type de réaction survenant avec ou sans rash du septième au dixième jour de l'administration du médicament. Les auteurs concluent « que dans la majorité des cas le sulfanilamide modifie d'une façon favorable l'évolution de la maladie » mais que « le médicament semble loin d'être dénué de toxicité. Quand un agent thérapeutique donne une maladie qui peut occasionnellement être plus sévère que l'affection initiale on est forcé de le donner avec prudence dans les formes moyennes d'infections à streptocoques ».

OBSERVATIONS N^{os} 54-55

T. CAWTHORNE étudie les méningites à streptocoques et leur traitement par le sulfanilamide (5 février 1938). Pour l'auteur : « Depuis l'introduction du sulfanilamide aucun autre agent chimique thérapeutique n'est plus employé dans cette maladie ». Le sulfanilamide a complètement transformé l'évolution de ces méningites.

L'auteur a traité lui-même trois cas avec guérison (Les observations ne sont pas données).

Dans une maladie aussi grave, il ne faut pas craindre de donner de fortes doses, 1 gramme pour 20 livres anglaises du poids du corps en 24 heures. L'auteur ne semble pas reconnaître la nécessité des injections intrarachidiennes, le médicament passant rapidement dans le liquide céphalo-rachidien après administration par voie buccale ou parentérale. Le sulfanilamide est sans aucun doute l'agent de beaucoup le plus actif pour le traitement des méningites, mais on ne doit pas le considérer comme devant se substituer au traitement chirurgical.

OBSERVATION N^o 56

SMITH (F.-W.), MAYER (K.-F.), FOWLER (R.-H.), LAYTON (W.-C.) rapportent un cas de méningite à streptocoques hémolytiques, anaérobies, d'origine otitique, traitée par le sulfanilamide et se terminant par la guérison complète (19 mars 1938).

Traitement buccal par le sulfanilamide associé les deux premiers jours au Prontosil intramusculaire. Deux jours après le début du traitement la culture du liquide céphalo-rachidien devient stérile, l'auteur conclue à l'efficacité du sulfanilamide dans les méningites à streptocoques anaérobies.

II. MENINGITES à PNEUMOCOQUES

Les observations sont classées en deux rubriques : l'une comprenant un cas de méningite à pneumococcus mucosus, traitée et guérie cette année dans le service O. R. L. de l'Hôpital St-Joseph de Paris.

L'autre, 4 cas de méningites à pneumocoques, rapportés cette année par les auteurs français et anglo-américains.

A. — TRAVAIL DU SERVICE O. R. L. DE L'HOPITAL ST-JOSEPH DE PARIS (1937-1938) :

1 cas de méningite à pneumococcus mucosus traitée par le p.-aminophénylsulfamide 1162 F et guérie.

Ce malade a été présenté par le docteur C. HUBERT à la Société Parisienne d'O. R. L., séance du 6 avril 1938.

Le résumé de son observation a paru dans un article de la Presse Médicale du même auteur (15 mars 1938).

OBSERVATION N° 1 (inédite in extenso)

(voir courbes : p. 30).

(Docteurs C. HUBERT, L. GIRARD).

Paulette D..., 17 ans. Méningite post-otitique à Pneumococcus mucosus. Paulette D. est admise d'urgence à l'Hôpital St-Joseph le dimanche 20 février 1938 à 7 h. du soir.

D'après l'interrogatoire des parents, Paulette D. a eu la grippe le 13 février, puis est entrée en convalescence. Dans la nuit du 19 au 20 février, elle a été réveillée par une otalgie violente à droite avec douleur rétro-orbitaire. A partir de 7 h. du matin, le 20 février, elle présente des vertiges, des vomissements, et tombe dans un semi-coma poussant des cris. La Température est à 40°. Un confrère appelé le dimanche après-midi l'envoie d'extrême urgence à l'Hôpital St-Joseph. Elle y arrive à 7 h. du soir. T. = 41°4. Pouls = 140. La malade sub-comateuse présente un syndrome méningé très net : raideur de la

nuque, Kernig. Une ponction lombaire est pratiquée qui donne issue à un liquide très trouble contenant 2.712 éléments par mm³, presque tous polynucléaires assez bien conservés. A l'examen direct quelque cocci. Gram positif qui sont probablement des streptocoques, mais on ne voit pas de chainettes ». L'oreille ne coule pas, mais les commémoratifs auriculaires font hospitaliser la malade dans le service O. R. L. et nous sommes prévenus de son entrée.

A 20 h. 30, le même jour, nous examinons la malade. Son état méningé est évident. Localement, otite moyenne droite, non ouverte. Mastoïde douloureuse à la pression sans modification de volume, nystagmus spontané bilatéral; tout examen acoumétrique est impossible. Nous décidons de pratiquer immédiatement un évidement pétromastoïdien qui est fait avec l'aide du D^r GIRARD. Nous trouvons « de la sérosité purulente dans une cellule du plafond de l'aditus, (cellule au contact des méninges), dans les cellules intersinusofaciales, dans les cellules de la pointe et dans les cellules situées en arrière de la coque sinusienne. A ce niveau les lésions sont très étendues. La dénudation de la dure-mère cérébrale est faite au niveau de l'antre de l'aditus et de la caisse; la voie de passage, nous semblant être les lésions trouvées au niveau du toit de l'aditus ». Dès le soir même il est injecté dans le liquide C. R. 17 cc. de la solution de sulfamide à 0,85 % et il est donné per os 2 gr. de sulfamide sous forme de 4 comprimés de 0,50 gr. de Néo-Coccyll.

Le 21 février, la température atteint le matin 41°6 et y persiste le soir. Le pouls est à 160. La malade est dans un état très grave; elle est plus prostrée que la veille; le syndrome méningé est aussi accentué. Les vomissements sont incessants. Le microbe trouvé dans la ponction de la veille, identifié, est *Pneumococcus mucosus*. Une deuxième ponction est faite, suivie d'une injection intrarachidienne de 20 cc. de la solution à 0,85 % de sulfamide. Il est prescrit 4 gr. de sulfamide, à prendre per os à raison de 1 comprimé tous les 3 heures. Le résultat de la ponction montre « 3196 éléments par mm³, tous polynucléaires, pas de germes à l'examen direct. Cultures stériles au bout de 24 h. ». Dans l'après-midi, la malade présente un état syncopal qui fait craindre une issue fatale immédiate.

Le 22 février au matin, l'état général est aussi alarmant, les vomissements continuent, la malade présente des troubles sphinctériens qui ne permettent pas de recueillir les urines. Pourtant la température est descendue à 39°4 le matin avec un pouls à 100. Une ponction lombaire ramène « un liquide moins trouble que la veille contenant 712 éléments par mm³ dont 29 % de polynucléaires, 68 % de lymphocytes, 3 % de cellules conjonctives, 0 gr. 75 d'albumine. Culture stérile ». Même traitement sulfamidé per os et intrarachidien. Le soir la température est à 38°8, le pouls à 120.

Le 23 février, T = 38°9 le matin, 39° le soir; poulx 120. L'état clinique reste stationnaire. Les signes méningés persistent mais la prostration semble un peu moins profonde. A la ponction lombaire : « 258 éléments par mm³, dont 60 % de lymphocytes, 10 % de polynucléaires, 30 % de cellules conjonctives, 0,60 gr. d'albumine, cultures stériles après 24 h. ». La malade prend toujours 4 gr. de sulfamide per os et reçoit une injection intrarachidienne de 20 cc. de la solution de sulfamide à 0,85 %. Ce traitement sera du reste continué jusqu'au 1^{er} mars inclus.

Du 24 février au 1^{er} mars inclus, une amélioration lente mais progressive se produit. La température oscille entre 37°4 le matin et 38°2 le soir. Le poulx reste aux environs de 100. Les troubles sphinctériens ayant disparu les urines peuvent être recueillies. Après une oligurie à 600 cc. le 24 février, le taux est de 1100 cc. le 25 février 1000 cc., le 26, 800 cc. le 27, pour remonter à 1000 cc. le 28 février et 1100 cc. le 1^{er} mars. Les vomissements ont disparu à partir du 24 février. La raideur de la nuque dure jusqu'au 26 février, puis disparaît. Le 24 février apparaît un certain degré de cyanose des lèvres et des extrémités, mais ces troubles disparaissent les jours suivants.

Les ponctions lombaires, suivies chaque fois d'une injection de 20 cc. intrarachidienne de la solution de sulfamide à 0,85 % donne les résultats suivants : Le 24 février « 73 éléments par mm³ dont 72 % de lymphocytes, 16 % de polynucléaires, 12 % de cellules conjonctives, 0,85 gr. d'albumine. Cultures stériles ».

Le 25 février, « 55 éléments par mm³, dont 80 % de lymphocytes, 10 % de cellules conjonctives, 10 % de polynucléaires. Albumine 0,75 gr. Cultures stériles ».

Le 26 février, « 30 éléments par mm³, dont 66 % de lymphocytes, 8 % de polynucléaires, 26 % de cellules conjonctives, 0,60 gr. d'albumine. Cultures stériles ».

Le 27 février, « 35,2 éléments par mm³, dont 80 % de lymphocytes 5 % de polynucléaires, 15 % de cellules conjonctives, 0,50 gr. d'albumine. Cultures stériles ».

Le 28 février, « 65,2 éléments par mm³, dont 65 % de lymphocytes, 21 % de polynucléaires, 14 % de cellules conjonctives, 0,45 gr. d'albumine. Cultures stériles ».

Le 1^{er} mars, 34,2 éléments, par mm³ dont 4 % de polynucléaires, 81 % de lymphocytes, 15 % de cellules conjonctives, 0,35 gr. d'albumine. Cultures stériles ».

Le 28 février, une numération globulaire a été pratiquée; elle a décelé une anémie à hyperleucocytose : hémoglobine 75 %, globules rouges 3.890.000, globules blancs 17.000 dont :

polynucléaires neutrophiles	71 %	71 %
monocytes	3	27 %
mononucléaires	16	
lymphocytes	8	
myélocytes	2 %	

Le 2 mars, T = 37°4 matin, 38°1 soir; urines 1200 cc. La malade prend 4 gr. de sulfamide per os. Pas de ponction lombaire.

Le 3 mars, la malade prend encore 4 gr. de sulfamide per os et reçoit pour la dernière fois une injection intrarachidienne de la solution à 0,85 % de sulfamide. La ponction lombaire faite à cette occasion décèle 15,6 éléments par mm³ dont 55 % de cellules conjonctives, 42 % de lymphocytes, 3 % de polynucléaires, 0,30 gr. d'albumine.

Le 4 mars s'est produite une véritable crise urinaire, le taux des urines s'élève à 2 litres et s'y maintient pendant quelques jours.

Du 4 mars au 12 mars inclus, la malade prend 3 gr. de sulfamide per os.

Du 13 au 19 mars elle en prend 2 gr.

Du 20 mars au 1^{er} avril elle en prend 1 gr.

Tout traitement sulfamidé est alors suspendu.

A partir du 4 mars, l'amélioration est extrêmement rapide. La température oscille entre 37 et 37°5, le pouls entre 90 et 100, sauf le 14 mars où il se produit une poussée fébrile à 38°5 expliquée par une angine. Tout symptôme méningé a disparu. La malade reprend sa vie normale et commence à se lever. La cavité opératoire évolue vers la guérison sans incident. Une suture secondaire faite le 4 mars sans anesthésie donne un résultat satisfaisant. La malade sort de l'hôpital le 7 avril et et revient tous les 2 jours au pansement.



B. — OBSERVATIONS DES AUTEURS FRANÇAIS ET ANGLO-AMÉRICAINS (1937-1938).

Nous rapportons ici 4 cas de méningites à pneumocoques traitées par le p.-amino-phényl-sulfamide et guéries.

OBSERVATIONS N^{os} 1, 2, 3

J. B. NEAL et E. APPELBAUM (Février 1938) rapportent 3 cas de guérison de méningites à pneumocoques. Ces 3 cas représentent les guérisons obtenues sur une statistique de 14 malades traités par le sulfanilamide.

« La 1^{re} observation (méningite à pneumocoques du type XXXI) se développa rapidement après une amygdalectomie et une opération sur l'éthmoïde.

La 2^e observation (méningite à pneumocoques type XXIX) se déve-

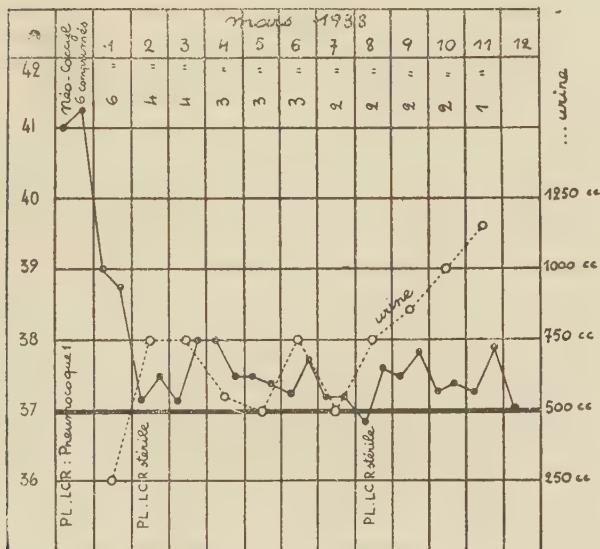
loppa 48 heures après une résection sous-muqueuse de la cloison nasale et une intervention sur les cornets.

La 3^e observation (méningite à pneumocoques type IV) se développa 1 semaine après une mastoïdectomie, elle-même second temps opératoire d'une mastoïdectomie bilatérale ».

« Toutes les fois que la sérothérapie avait été possible, elle avait été associée à la chimiothérapie. Mais dans les trois cas de malades guéris, le traitement avait été uniquement effectué par le p-aminophénylsulfamide. »

OBSERVATION N° 4

(L. TIXIER, M. ECK et GROSSIARD).



Nous devons à l'obligeance des auteurs l'observation suivante :

F. Robert..., 11 ans.

Entré dans le service le 28 février 1938.

Le 25 février, l'enfant avait été pris de frissons intenses, de céphalée extrêmement vive, de vomissements. Température à 39°.

Une rémission légère s'était produite les heures suivantes. Le 27 février, les symptômes avaient repris mais, en plus, une contracture très importante était apparue avec raideur de la nuque et délire.

Le 27 février dans la soirée, l'enfant fait une crise de convulsions. Le 28 à son entrée dans le service, enfant délirant contracturé en opisthotonos. Température 41°2, anurie; à noter un léger écoulement purulent au niveau des deux conduits auditifs externes.

A l'examen, hyperesthésie cutanée, Babinski, Pouls très ralenti.

Une ponction lombaire faite immédiatement ramène un liquide hypertendu franchement purulent. Le laboratoire donne comme résultats : nombreux polynucléaires, nombreux diplocoques Gram+ ayant tous les caractères du pneumocoque. Albumine 0 gr. 85.

Il est donné au petit malade 6 comprimés de Néo-Coccyll par jour soit 3 grs de sulfamide.

Le 1^{er} mars au matin la température est à 39°.

La contracture a diminué, l'enfant est redevenue conscient. Mais la céphalée est toujours violente. Le laboratoire donne comme résultats : à la culture : pneumocoques; à l'identification : pneumocoque 1.

Le soir, la température est tombée à 38°6. La contracture est presque disparue, la céphalée s'atténue; urine 250 cc³ par jour.

Le 2 mars au matin, température à 37°3, plus de contracture ni de céphalée, plus de raideur de la nuque. La dose de 1162 F est alors ramenée à 2 gr. par jour. Une ponction lombaire montre un liquide céphalo-rachidien clair et stérile mais encore hypertendu : 400 éléments par mm³. Ponction effectuée après 48 heures de traitement.

Le taux des urines est monté à 750 cc³.

La température oscille entre 37°5 le matin et 38° le soir.

Le 4 mars, on ne donne plus que 1 gr. 50 de 1162 F. par jour

Le 5 — , un examen montre un fond d'œil absolument normal.

Le 8 — , une nouvelle ponction lombaire ramène un liquide clair, non hypertendu avec de nombreuses hématies. 15 éléments par mm³. Polynucléaires 60 %. Lymphocytes 40 %, mais plus de germes visibles. Albumine 0 gr. 35. Les cultures sont négatives.

On donne alors 1 gr. de 1162 F. par 24 heures et le 11 mars 0 gr. 50 seulement.

L'état général est excellent; l'enfant urine 1 litre par jour.

Le 16 mars, il sort complètement guéri.

DEUXIEME CHAPITRE

PRONOSTIC DES MENINGITES SEPTIQUES OTITIQUES

I. LES MENINGITES A STREPTOCOQUES

Les observations rapportées dans ce travail modifient totalement le pronostic des méningites à streptocoques. Les résultats obtenus dans leurs traitements depuis l'utilisation de la chimiothérapie organo-soufrée permettent de décrire deux étapes historiques dans le pronostic de l'affection. Dans la première, le pronostic des méningites à streptocoques est d'une très grande gravité. Depuis l'emploi des organo-soufrés à fonction sulfamide les guérisons se font nombreuses.

Le pronostic des méningites à streptocoques était extrêmement sévère avant l'utilisation des organo-soufrés à fonction sulfamide. En 1935, H. J. GRAY ayant observé un cas personnel de guérison rapporte d'après les statistiques du Cook Country Hospital de Chicago, 65 autres cas de méningites à streptocoques guéries de 1900 à 1935. A chaque cas est adjoint un schéma clinique et thérapeutique. D'après les 66 cas ainsi réunis l'auteur constate que le pronostic de l'affection est fatal dans la proportion de 97 % des cas. J. G. DWYER (1935) (rapporté par MOULONGUET) dans une statistique portant sur 482 cas, ne constatait que 8 guérisons. En mai 1937, E. DYER ANDERSON, rapportant à son tour les observations de GRAY ajoute 9 nouveaux cas de guérisons de méningites à streptocoques observées depuis 1935. Parmi ceux-ci, 3 cas (dont un personnel) avaient été traités par le p.-amino-phényl-sulfamide;

c'est donc 6 cas nouveaux seulement, sur les 9 cas de E. D. ANDERSON, qu'il faudrait ajouter à la statistique de GRAY pour avoir les guérisons de méningites à streptocoques obtenues par des thérapeutiques autres que la chimiothérapie organo-soufrée de 1900 à 1935.

En vérité, nous devons ajouter à cette statistique *d'autres cas retrouvés dans la littérature*. C'est d'abord en 1926 une observation de A. THOMAS et C. HUBERT : ce cas, représente la seule guérison observée en 30 ans sur une centaine de méningites à streptocoques traitées dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris. Ce sont ensuite les observations : de WILLIAMS WATSON en 1934 (un cas); de KINDLER en 1935 (un cas); de TRASCHLER en 1937 (cité par CAWTHORNE : 1 cas) : la statistique de cet auteur porte sur 28 malades atteints de méningites à streptocoques. Sur ces 28 malades on en trouve 21 qui ne furent pas traités par la chimiothérapie, sur ces 21 cas, il n'a été observé qu'une guérison que nous rapportons. De JORY (1937) : 1 cas de guérison sur une statistique de 9 malades. De NÉAL J. B. et APPELBAUM E. (1938) : 9 cas. (Leur statistique établie de 1910 à 1936 porte sur 274 cas de forme variée de méningites à streptocoques hémolytiques, 15 furent guéries, mais 9 seulement de ces cas avaient présenté du streptocoque en culture dans le liquide céphalo-rachidien. Le 10^e était une infection mixte à méningocoques et à streptocoques. Les autres étaient des méningites puriformes succédantes à la fièvre scarlatine).

Par contre : F. F. SCHWENTKER, E. P. CLASON, W. A. MORGAN; J. W. LINDSAY; P. H. LONG (Avril 1937) sur 37 cas de méningites à streptocoques observés au John's Hopkins Hospital, pendant ces dernières années n'ont pas observé un seul cas de survie.

Avec les 13 cas nouveaux rapportés ci-dessus et qu'il faut ajouter à ceux de GRAY et DYER ANDERSON, nous avons retrouvé 85 guérisons de méningites à streptocoques de 1900 à 1936. Sans doute cette statistique ne vise-t-elle pas à être complète, mais elle a néanmoins une valeur d'indication.

En nous basant sur ce chiffre nous devons encore ajouter

qu'il nous semble trop élevé. Reprenant en effet la grande statistique de GRAY, rapportée par la majorité des auteurs, nous avons constaté que sur les 66 cas de méningites dites à streptocoques, 42 seulement, avaient présenté le streptocoque en cultures ou à l'examen direct dans le liquide céphalo-rachidien. 18 cas avaient été négatifs et 6 cas ne portaient nulle mention bactériologique. Nous n'avons pu effectuer la même recherche pour les statistiques KINDER, WATSON, TRASCHLER et JORY (5 cas).

Ainsi donc, au total, nous avons pu retrouver 72 cas de guérisons de méningites à streptocoques à microbe identifié dans le liquide céphalo-rachidien de 1900 à 1936. Onze autres cas ne peuvent être définis sûrement à streptocoques.

En regard de ces statistiques dont la plus favorable (TRASCHLER) donne une guérison sur 21 cas observés, soit le pourcentage de 5 % de guérison, l'on ne peut s'empêcher d'être frappé des résultats obtenus depuis l'utilisation des dérivés organo-soufrés à fonction sulfamide. T. CAWTHORNE (février 1938) rapporte déjà (mais sans les détailler) 40 cas de malades ainsi guéris depuis ces 8 derniers mois. Tous ces malades ont été traités au moins partiellement par la chimiothérapie sulfamidée.

Nous avons recherché dans la littérature les cas de guérison de méningites à streptocoques traitées par la chimiothérapie sulfamidée. Le nombre apparaît actuellement plus élevé que ne l'indiquait T. CAWTHORNE. Nous avons en effet rapporté dans nos observations 56 cas de méningites à streptocoques identifiées dans le liquide céphalo-rachidien traitées par les dérivés organo-soufrés à fonction sulfamide et guéries de 1936 à mars 1938.

Notons que les 3 malades atteints de méningite à streptocoques que nous avons observées dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris au début de l'année 1938 ont été opérés par les méthodes chirurgicales pratiquées antérieurement dans le service depuis de nombreuses années. Il y a été adjoint une thérapeutique médicale par le p.-amino-phényl-

sulfamide à l'exclusion de tout autre thérapeutique médicale spécifique.

Les 3 cas ont guéri donnant ainsi dans le service pour cette période un pronostic de 100 % de guérisons.

Il est bien entendu qu'on ne saurait voir là une proportion qui sera toujours obtenue.

Mais il n'en reste pas moins que de 1900 à 1936 soit pendant 36 ans, nous avons retrouvé 72 cas de guérisons de méningites à streptocoques certains et que de 1936 à 1938, soit pendant 2 ans, il a été publié et nous avons rapporté 56 cas de guérison de méningites à streptocoques certains, toutes traitées par la chimiothérapie sulfamidée.

La seule opposition des faits rapportés ci-dessus entre la période « *présulfamidique* » et la période « *sulfamidique* » prouve l'immensité des progrès réalisés.

II. LES MENINGITES A PNEUMOCOQUES

Le pronostic des méningites à pneumocoques est classiquement très grave.

Sans doute, cette affection est-elle plus rare que la méningite à streptocoques, puisque KOCKA en 1935 n'avait recueilli dans la littérature que 79 cas de méningites à pneumococcus mucosus. ALLMAN rapportant en 1935 sans en préciser l'évolution un cas de guérison d'un malade, traité par évidemment pétro-mastoidien, drainage du liquide céphalo-rachidien, ponctions lombaires répétées et sérothérapie, n'a pu retrouver dans *toute la littérature*, que 4 autres cas de guérisons, soit un total de 5 guérisons avec sa propre observation. Nous rappelons que dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris, il n'avait pas été observé de cas favorable jusqu'à cette année.

Nous rapportons dans ce travail, 5 observations nouvelles de méningites à pneumocoques, guéries dans le courant de 1938. Elles ont été traitées exclusivement par le p-aminophénylsulfamide 1162 F.

Les premiers cas rapportés concernent les observations de J. B. NEAL et E. APPELBAUM publiées en février 1938.

Le 4^e cas (1^{er} cas publié en France), est celui observé cette année dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph (10 février 1938). Il a été traité par la chirurgie et la chimiothérapie sulfamidée, à la fois buccale et intrarachidienne. Le cinquième cas (15 mars 1938) est celui de L. TIXIER, ECK et GROSSIARD : Méningite à pneumocoques 1 traitée par la chimiothérapie sulfamidée, voie buccale. Nous avons rapporté cette observation.

Nous ne saurions tirer une conclusion statistique du seul cas que nous ayons eu à traiter cette année dans le service. Rappelons néanmoins qu'il constitue la première guérison de méningite à pneumocoques qui y fut observée durant ces 30 dernières années.

Nous nous contenterons de rapporter les conclusions de J.-B. NÉAL et E. APPELBAUM qui se déduisent d'un plus grand nombre de cas. Les trois malades de ces auteurs en effet représentent les cas de guérisons sur 14 méningites à pneumocoques traitées par le p.-amino-phényl-sulfamide 1162 F. Les types bactériologiques de ces méningites avaient été les suivants : Deux cas à pneumocoques 1; deux cas à pneumo III; un cas à pneumo IV; un cas à pneumo V; deux cas à pneumo VI; un cas à pneumo VII; un cas à pneumo XIII; un cas à pneumo XXIX; trois cas à pneumo XXXI; et au-delà; un quinzième cas était une infection mixte à pneumococcus III et streptocoques viridans, consécutive à une opération sur l'hélimoïde avec hémoculture positive au pneumocoque dans le sang. Toutes les fois que la sérothérapie avait été possible elle avait été associée à la chimiothérapie sulfamidée, mais dans les trois cas de malades guéris, le traitement avait consisté *uniquement* dans l'administration de p.-amino-phényl-sulfamide 1162 F. (la modalité n'a pas été précisée). Nous rapportons ci-dessous les conclusions des auteurs : « Ainsi les résultats cliniques du sulphanilamide (p.-amino-phényl-sulfamide 1162 F. Américain) dans les méningites à pneumocoques ne sont pas du tout comparables à ceux obtenus dans les méningites à streptocoques hémolytiques. Ils sont néanmoins favorables quand on compare nos premières statistiques qui avaient comporté 100 % de décès. De plus, même dans les cas fatals, la maladie eut en règle une évolution plus longue que dans nos observations antérieures » (février 1938).

TROISIEME CHAPITRE

TRAITEMENT DES MENINGITES SEPTIQUES OTITIQUES A STREPTOCOQUES ET A PNEUMOCOQUES

Avec A. MOULONGUET, J. PIQUET et P. DELOBEL (1935), nous distinguons dans le traitement des méningites septiques otitiques :

« le traitement *indirect ou étiologique* qui consiste à supprimer le foyer infectieux otogène (ou rhinogène) source d'inoculation des méninges;

et le traitement *direct* de la méningite elle-même qui s'efforce soit de drainer les espaces sous-arachidiens, soit de détruire les germes microbiens ou leurs toxines. »

PREMIERE PARTIE

TRAITEMENT INDIRECT OU ETIOLOGIQUE. VALEUR DE CE TRAITEMENT

Le traitement étiologique que l'on peut appliquer dans les méningites septiques otogènes est *chirurgical*. Il pose trois problèmes :

A. — Celui de son utilité même : doit-on opérer ?

B. — Celui de son temps d'application : quand doit-on opérer ?

C. — Celui de sa modalité enfin : quelle intervention doit-on pratiquer ?

A) UTILITE DE L'ACTE CHIRURGICAL : DOIT-ON OPERER ?

Le traitement étiologique des malades du service de l'hôpital Saint-Joseph a été chirurgical. Il en a été de même pour la plupart des observations que nous avons rapportées.

Certains auteurs néanmoins se sont montrés *abstentionnistes* et des cas de méningites septiques otogènes ont pu guérir sans intervention sur le foyer infectant.

Pour fixer les idées, rappelons que dans la statistique complète de GRAY (1935), établie nous l'avons vu, avant que ne fut utilisée la chimiothérapie par les dérivés organiques du soufre, sur les 66 cas rapportés, 6 n'ont pas de mention du traitement appliqué. Sur les 60 observations restant, 34, soit plus de 50 % des malades ne mentionnent aucune intervention chirurgicale de foyer (Réserve faite d'une ligature de jugulaire de W. C. BOWERS).

De même parmi les malades traités en tout, ou partie, par les dérivés organiques du soufre, nous trouvons rapportés un certain nombre de cas de guérison sans interventions sur le foyer infectant.

Sans doute certains ne présentaient-ils pas de foyers auriculaires ou rhinogènes : Observation de FRAGER (mai 1937) : jeune homme de 17 ans, fracture du crâne; guérison. Observation de E. D. ANDERSON (mai 1937) où l'auteur attribue à la chimiothérapie seule la guérison d'un enfant admis à l'hôpital dans un état de demi-coma.

Mais d'autres présentaient bien des foyers auriculaires ou rhinogènes de primo-infection : observations de R. MARTIN et A. DELAUNAY (octobre 1937), observations de CLAYTON et LUCAS (mars 1937) : enfant de 9 ans, oreille coulant depuis 2 semaines, enfant considéré comme perdu, pas d'intervention chirurgicale, guérison. Observation de DYER ANDERSON (mai 1937), enfant de 9 ans $\frac{1}{2}$. Demi-coma, otalgie gauche qui persista 2 jours avant son entrée à l'hôpital, reprit avec l'apparition de la méningite. A la radiographie : un certain degré d'infiltration des cellules

mastoïdiennes sans apparence de destruction. Pas d'intervention chirurgicale en dehors d'une paracenthèse gauche. Guérison.

Les observations de NEAL, J.-B et E. APPELBAUM (1938) : cas n° 3 : enfant de 5 ans $\frac{1}{2}$, otite gauche, guérison; cas n° 4 : femme de 43 ans, otite gauche, guérison; cas n° 5 : fillette de 3 ans $\frac{1}{2}$: otite gauche, guérison; cas n° 6 : fillette de 11 ans : otite avec mastoïdite : a refusé la mastoïdectomie, mais l'évolution à la mastoïdite a continué après la guérison de la méningite.

Parmi ces malades, deux au moins présentaient des méningites aiguës : malades amenés dans le coma « considérés comme perdus » (E.-D. ANDERSON).

Malgré ces cas de guérisons sans intervention, nous pensons que le *traitement chirurgical doit être appliqué* suivant la règle générale de thérapeutique qui est de chercher à supprimer le foyer causal et cela qu'il s'agisse de méningites septiques précoces ou de méningites tardives, par rapport à l'otite originelle.

Sans doute pourrait-on objecter d'une part que dans ces méningites précoces suraiguës, il n'y a pas de foyer étiologique localisé et que « dans ces cas (méningites primitives), il est probable que la mastoïde et les méninges sontensemencées en même temps » (AUBRY, in MOULONGUET, 1935). Mais deux de nos observations (Obs. III et obs. IV) prouvent le contraire : il s'agissait de méningites précoces survenant d'emblée aux deux premiers jours d'une otite (non encore ouverte). L'intervention a permis néanmoins de retrouver un foyer étiologique et la voie de passage probable de l'infection vers les méninges.

Jusqu'en 1936 d'autre part, nombre d'auteurs recommandaient dans ces cas de méningites précoces l'Abstention opératoire :

L'acte opératoire en effet semblait pour beaucoup devancé par les lésions : « l'opération si précoce soit-elle ne peut enrayer le processus fatal de cette infection hypervirulente » (AUBRY in MOULONGUET 1935). « Dans ces formes suraiguës (de méningites septiques), la conduite à tenir sera l'abstention opératoire » (AUBRY et LAURENS 1936).

Cette opinion était entièrement justifiée lorsque la précocisaient les auteurs. Alors en effet, le pronostic presque fatal de ces cas montrait que la guérison ne semblait vraiment pas dépendre de l'acte ou de l'abstention chirurgicale.

Mais le traitement par la chimiothérapie au moyen des dérivés organiques du soufre a prouvé les possibilités actuelles de guérison de certains au moins de ces malades. L'argument donné en faveur de l'abstention médicale dans les cas précoces devient donc caduque.

En ce qui concerne les cas tardifs, les auteurs étaient, jusqu'à ces dernières années, à peu près unanimement d'accord sur l'utilité de l'acte opératoire. Nous croyons que cette même règle doit être actuellement suivie.

Si une expérimentation ultérieure permet de démontrer que la chimiothérapie par le p.-amino-phényl-sulfamide est à elle seule capable de guérir sûrement les otomastoïdites et leurs complications, alors seulement le traitement chirurgical pourra être abandonné. Une telle démonstration ne peut être considérée comme faite actuellement et devant les possibilités même de guérison que laisse espérer la chimiothérapie de la méningite septique aiguë, considérées autrefois comme pratiquement exceptionnelles, l'on ne doit négliger aucune arme pouvant permettre d'aboutir à cette guérison.

B) LA DATE D'APPLICATION DE LA THERAPEUTIQUE CHIRURGICALE. QUAND DOIT-ON OPERER ?

Pour tous nos malades, l'intervention a été immédiate. Du moment qu'elle est décidée, l'intervention s'impose, *précoce*, « quelle que soit la date de l'otite, quel que soit le degré de réaction de la mastoïdite » (MOULONGUET, déjà cité).

C) MODALITES DU TRAITEMENT CHIRURGICAL. QUELLE INTERVENTION DOIT-ON PRATIQUER ?

1° Le traitement chirurgical a été effectué de façon très variable dans les observations que nous rapportons dans ce travail.

Tout d'abord les auteurs qui n'ont pratiqué aucune thérapeutique chirurgicale importante, ont toujours fait des PARACENTÈSES lorsqu'a été constaté un foyer auriculaire.

Ceux qui ont opéré, ont pratiqué les interventions suivantes :

SIMPLE DRAINAGE PAR AUTOTOMIE. MASTOIDECTOMIE SIMPLE. MASTOIDECTOMIE ÉLARGIE AVEC DÉCOUVERTE DES MÉNINGES : TYPE RADICALE PARTIELLE DE NEUMAN, ÉVIDEMENT PÉTROMASTOÏDIEN.

ANTOTOMIE; SIMPLE DRAINAGE : (CAWTHORNE (1938) qui, pour appuyer sa règle thérapeutique reprend les théories de TURNER et REYNOLDS (1938) sur la pathogénie des suppurations intracrâniennes. « Quand il existe nettement un foyer primaire, la décision d'intervenir ou non, présente de grosses difficultés. Quand l'infection a atteint les méninges par voie vasculaire ou préformée, l'évolution de la maladie est habituellement rapide. Dans ces cas foudroyants, la chirurgie sera réduite à un simple drainage ? Une intervention plus large favoriserait la dissémination de l'infection. Quand l'infection a gagné par ostéite, l'évolution clinique est plus lente. Ici l'éradication précoce de l'os infectant est d'une grosse importance ».

MASTOÏDECTOMIE SIMPLE OU ÉLARGIE. C'est l'intervention qu'ont subi la plupart des malades rapportée dans les observations. Il n'est pas précisé, dans la règle, s'il s'agit de mastoïdectomie élargie avec dénudation de la dure-mère:

OPÉRATION RADICALE PARTIELLE DE NEUMAN. Dans une observation seulement (I. VITENSON et G. KONSTAN).

Pour les 3 malades observés dans le service de l'hôpital Saint-Joseph, il a été fait, un ÉVIDEMENT PÉTROMASTOÏDIEN. Les résultats ont été de 100 % de guérisons.

2° En fait, nous pensons que les règles chirurgicales du traitement étiologique des méningites septiques, posées en 1935, dans leur rapport par A. MOULONGUET, J. PIQUET et P. DELOBEL restent entièrement valables : qu'il s'agisse de méningites otogènes traumatiques, de méningites otogènes non traumatiques :

avec foyer de suppuration auriculaire chronique sans lésions de labyrinthite, à suppurations aiguës sans phénomènes labyrinthiques, à signes de rocherites, à signes de labyrinthites.

« Lorsque la méningite apparaît chez un sujet porteur d'une suppuration auriculaire, l'ouverture large des cavités auriculaires s'impose, quelle que soit la date de l'otite, quel que soit le degré de réaction de la mastoïde ».

Il faudra en somme se laisser guider par les lésions ou les rechercher partout où elles peuvent logiquement exister. Nous renvoyons au rapport si complet de A. MOULONGUET, J. PIQUET et P. DELOBEL pour les indications et la description des diverses interventions que ces lésions peuvent motiver.

DEUXIEME PARTIE

TRAITEMENT DIRECT

DES MENINGITES SEPTIQUES OCTOGENES AIGUES

Le traitement direct des méningites septiques otogènes comprend (MOULONGUET 1935) :

A) LE DRAINAGE DES ESPACES SOUS-ARACHNOÏDIENS.

B) LE TRAITEMENT ANTI-MICROBIEN.

A) DRAINAGE DES ESPACES SOUS-ARACHNOÏDIENS.

Les procédés de drainage des espaces sous-arachnoïdiens réalisent ou un *drainage intermittent* ou un *drainage continu* de ces espaces.

Les procédés de *drainage intermittent* sont constitués par la ponction lombaire, la ponction sous-occipitale, la ponction ventriculaire.

Les procédés de *drainage continu* sont constitués par l'incision des espaces sous-arachnoïdiens, le drainage des lacs méningés, le drainage des ventricules, le drainage à distance du foyer osseux (drainage lombaire type laminectomie, drainage sous-occipital du lac cérébello-médullaire, type opération de WESTENHOEFFER-ODY, drainage par ouverture des ventricules, drainage des lacs sylviens, drainage du lac central). Le drainage à proximité du foyer (drainage du lac ponto-cérébelleux). Enfin stase veineuse associée aux opérations de drainage.

Sans doute doit-on à ces procédés de drainage utilisés isolé-

ment, des *succès incontestables* dont témoignent quelques-unes des observations de malades traités avant l'utilisation de la chimiothérapie soufrée. On trouve ainsi dans la statistique de GRAY (1935) :

Laminectomie (BARTH : 1914 — LEIGHTON et PRINGLE, 1915. Deux observations dont une avec otite et mastoïdite.

Excision de la dure mère (MACKENZIE DAN, 1915).

Ponctions lombaires seules (8 cas).

Cas de BEZGRAN et FLEISCHMAN (in MOULONGUET).

Cas de A. NETTER (1909), de TEDESCO FRITZ (1911).

De BONDY (1917), de NEAL J.-B. (1921).

De SHAW HENRY (1921), d'ARKER N. (1921).

De PATZIC (1922).

Ce que nous avons dit concernant l'évolution du pronostic des méningites aiguës donne une valeur relative aux cas rapportés ci-dessus (statistique de 36 années).

Nous ne pensons pas que ces procédés de drainage puissent constitués *à eux seuls* la thérapeutique directe exclusive des méningites septiques otogènes. La question ne se pose pas, croyons-nous, de faire seul un drainage des espaces sous-arachnoïdiens, mais de le faire *associé à la Chimiothérapie par le p.-aminophényl-sulfamide*.

1°) MÉTHODE DE DRAINAGE CONTINUE.

Elles n'ont été appliquées pour aucun des malades que nous avons observés.

Nous rapportons les conclusions de MOULONGUET (1935) qui étudie chacune des méthodes énumérées.

« Cette dernière opération (drainage sous-occipital, type opération Westenhoeffer Ody) lui paraît la plus logique et la plus recommandable ».

Pour AUBRY et LAURENS (1936) « la tendance actuelle est en faveur du drainage à distance par l'opération d'ODY ».

Nous pensons que l'association d'un drainage continu (opération d'Ody), et de la chimiothérapie sulfamidée peut donner des résultats excellents qu'il faudrait confirmer par une expé-

rimentation ultérieure. Néanmoins sans être une opération grave entre des mains expérimentées, les interventions du type d'Ody, ne constitue pas une technique courante de chirurgie O. R. L. L'expérience des malades du service O. R. L. de l'hôpital Saint-Joseph semble prouver que l'association du drainage continu et de la chimiothérapie sulfamidée n'est pas indispensable pour obtenir la guérison.

Notre bibliographie ne fait pas mention de pareille association.

2°) MÉTHODE DE DRAINAGE DISCONTINUE DES ESPACES SOUS ARACHNOÏDIENS.

Les ponctions ventriculaires constituent une technique délicate. Elles trouvent : « leurs principales indications dans les ventriculites hypertensives décrites par SICARD et BOURGEOIS et qui apparaissent souvent autour du foyer auriculaire, surtout à la période de résolution » (BOURGEOIS in MOULONGUET).

Quant aux *ponctions sous-occipitales* dont la technique est maintenant bien réglée, leurs indications sont les mêmes que celles des ponctions lombaires, mais il y a lieu de les pratiquer surtout dans le cas où le blocage rachidien rend les ponctions lombaires irréalisables.

Chez nos malades, les *ponctions lombaires* ont toujours été réalisables aussi est-ce ce procédé de drainage qui a été utilisé.

Nous ne reprendrons pas ici la discussion de la valeur en tant que drainage des ponctions lombaires ou des ponctions sous-occipitales. La question a été discutée par A. MOULONGUET, J. PIQUET et P. DELOBEL dans leur rapport de 1935 sur le traitement des méningites otogènes (p. 74 à 81 exclue).

Chez nos malades, des ponctions lombaires journalières ont été faites sans incidents (Obser. 1 : 23 ponctions lombaires; Obser. 2 : 18 ponctions lombaires; Obser. 3 : 11 ponctions lombaires).

Leur rôle en tant que facteur de drainage a peut être été utile. Il n'a certainement pas été nuisible.

Mais, pour nous, les ponctions lombaires répétées ont

eu comme but principal de permettre l'analyse systématique du liquide céphalo-rachidien d'une part, et d'autre part l'injection intrarachidienne de la solution de p.-amino-phényl-sulfamide 1162 F.

B) TRAITEMENT ANTIMICROBIEN.

Rappelons d'ores et déjà que pour les malades traités à l'Hôpital Saint-Joseph de Paris, la thérapeutique antimicrobienne a consisté essentiellement dans la *Chimiothérapie par le p.-amino-phényl-sulfamide* 1162 F.

Avec MOULONGUET (1935) il faut distinguer dans cette thérapeutique qui se propose de détruire l'agent microbien ou ses toxines : 1) Les traitements immuno et vaccinothérapiques; 2) Le lavage des espaces sous-arachnoïdiens; 3) La méthode de drainage forcé; 4) La chimiothérapie.

1° LES TRAITEMENTS IMMUNO ET VACCINOTHERAPIQUES

Ils n'ont pas été utilisés pour nos malades mais l'ont été dans plusieurs des observations que nous avons rapportées.

à) *Utilisation exclusive de la sérothérapie* : Nous retrouvons cette thérapeutique fréquemment employée dans les cas de guérisons rapportés dans les statistiques de GRAY (1935) établies, nous l'avons dit, avant l'usage de la chimiothérapie sulfamide.

On lui doit des succès incontestables.

Sur les 66 cas de malades rapportés, 10 eurent du sérum antistreptococcique (8 malades : à la fois par voie intraveineuse et par voie intrarachidienne — 2 par voie intraveineuse seulement, — 4 d'entre ces malades subirent en outre la mastoïdectomie).

5 eurent à la fois du sérum antistreptococcique et antiméningococcique (1 seulement de ces malades a été opéré).

1 eut du sérum antiméningococcique seul.

2 eurent du sérum de convalescent de scarlatineux.

2 (CANUYT et PLAZY) eurent du sérum de Vincent.

1 eut du sérum antigangréneux intrarachidien.

Ainsi donc sur les 60 malades dont les traitements ont été

rapporté. (Pour 6 des cas de la statistique totale de 66 cas, ceux-ci ne sont pas indiqués). 16 malades furent traités exclusivement par la sérothérapie et 5 par l'association sérothérapie et chirurgie, soit au total 30 % environ des thérapeutiques précisées.

Aussi en 1935, MOULONGUET concluait-il que « cette thérapeutique constitue actuellement une arme d'une efficacité indiscutable qui ne doit pas être négligée ». Il ajoutait néanmoins « que contrairement à ce que l'on a pu obtenir dans le traitement des méningites cérébro-spinales, les résultats de la sérothérapie ont été dans l'ensemble assez médiocres ».

Nous devons ajouter que dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph, la sérothérapie dans les méningites septiques par voies intraveineuse et intrarachidienne à la fois, même administrée à haute dose n'a jamais donné de résultats.

b) Utilisation non exclusive et associée à la chimiothérapie.

Si nous considérons les observations plus récentes des malades traités par la chimiothérapie sulfamidée et que nous avons rapportées, nous trouvons la sérothérapie employée dans quelques observations.

Leur nombre est moindre que dans la statistique de GRAY. En réalité d'ailleurs, il s'agit presque toujours :

ou bien d'une thérapeutique d'attente avant que ne soient connus les résultats du Laboratoire (Ob. J. MARTIN et DELAUNAY 1937), ob. CLAYTON et LUCAS (1937) : sérothérapie antiméningococcique;

ou bien d'une thérapeutique d'appoint (ob. de F. F. SCHWENTKER et les autres 1937), ob. de CLAYTON et LUCAS (1937) déjà citées) : 3 doses de sérum antiscarlatineux après d'ailleurs le début de l'amélioration clinique. Observations de J.-B. NÉAL et APPELBAUM (1938), ob. 1 : petite quantité de sérum antiscarlatineux; Ob. 3 : 4 doses de sérum antiméningococcique; Ob. 7, sérum de convalescent de scarlatineux; Ob. 8 : petite quantité de sérum antiméningococcique; Ob. 11 : sérum antiméningococcique; Ob. 12 : une dose de sérum antiméningococcique; Ob. 14 : sérum de convalescent, soit 7 cas sur les 17 rapportés par les auteurs.

Il faut ajouter : l'Ob. de VAN NIEUWENHUYSE (1936); Ob. de F. LEMAITRE et LEROUX Robert (1936); 2 Ob. de LALLEMANT et POLLET (1936); Ob. de RELIQUET (De Nantes 1936). Ces 5 derniers malades avaient été traités par les dérivés azoïques du soufre et non par le 1162 F.

Pour deux des auteurs, la part importante dans la guérison revenait à la sérothérapie et non à la chimiothérapie par les dérivés azoïques du soufre.

F. RELIQUET concluait en effet son observation : « nous devons être très prudents dans l'appréciation du rôle joué par la médication anti-infectieuse » et pour A. MOULONGUET, à la séance d'oto-rhino-laryngologie où furent rapportés ces cas (1936), il semblait *alors* « que le sérum avait joué le rôle principal ». Dans un cas, la suspension temporaire de la sérothérapie avait coïncidé avec une reprise de la température.

Que pouvons-nous *conclure* de tout ceci ? Avec toute la réserve qui s'applique aux conclusions tirées des statistiques, il semble que la sérothérapie utilisée dans 30 % des cas de la statistique de GRAY établie avant que ne soit appliquée la chimiothérapie sulfamidée, ait été encore utilisée chez les malades traités par la chimiothérapie sulfamide aux dérivés azoïques du soufre.

Elle arrive avec nos propres observations et celles des malades traités en tout ou partie par le p.-amino-phényl-sulfamide (1162 F.), ou bien, dans la majorité des cas, à ne plus être utilisée du tout ou bien à l'être dans quelques-uns, soit comme thérapeutique d'attente avant l'obtention des résultats bactériologiques du laboratoire, soit comme thérapeutique très secondaire d'appoint.

Quant à la vaccinothérapie « elle paraît actuellement abandonnée par tout le monde » (MOULONGUET, 1935). Nous n'avons retrouvé dans nos observations que 2 cas cités par GRAY (1935) de malades traités par la vaccinothérapie et guéris. MOULONGUET en cite quelques autres.

2° LE DRAINAGE FORCE

3° LE LAVAGE DES ESPACES SOUS-ARACHNOIDIENS

Nous ne ferons que citer ces deux autres procédés de thérapeutique directe. Il semble à priori qu'il y ait contradiction à l'utilisation de ce lavage et celle de l'introduction de médicament par voie directe intrarachidienne.

4° LA CHIMIOThERAPIE

La Chimiothérapie « est une thérapeutique étiologique réalisant par des remèdes chimiques la destruction à l'intérieur de l'organisme des agents pathogènes parasitaires et infectieux » (J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET).

A) INTRODUCTION. — De nombreux produits chimiques furent utilisés pour le traitement des méningites à streptocoques. Nous rapportons les conclusions que donnaient en 1935 à leur sujet A. MOULONGUET, J. PIQUET et P. DELOBEL, dans leur rapport sur le traitement des méningites otogènes. « La chimiothérapie semble avoir une efficacité incontestable mais jusqu'à nouvel ordre, il nous faut la considérer comme une thérapeutique d'appoint ». Les auteurs, après avoir étudié un grand nombre de produits chimiques utilisés dans le traitement des méningites à streptocoques, concluaient : « à part l'urotropine en injection intraveineuse, aucun des autres antiseptiques n'a pu entrer dans la pratique courante ». Ils citaient néanmoins, à propos d'une observation de BLOCH et LEMOINE et « tout récemment » de CAUSSÉ, LOISEAU et GISSELBRECHT, le Rubiazol « qui a fait il y a quelques mois une entrée brillante dans la thérapeutique antistreptococcique... L'efficacité indiscutable de ce médicament dans certaines streptococcies (érysipèle) doit inciter à compléter cette expérimentation clinique ».

Nous rapportons dans cette thèse 59 observations de malades traités : quelques-uns par les dérivés azoïques du soufre et la plupart : par un dérivé non azoïque : le p-amino-phényl-sul-

famide. Nous avons montré au chapitre pronostic les valeurs relatives des statistiques dans les guérisons des malades, avant et après l'utilisation de ces dérivés organiques du soufre. Nous pensons, en raison de l'identité des autres thérapeutiques pratiquées, et du changement du pronostic depuis l'application de cette thérapeutique nouvelle, que cette chimiothérapie dont l'action a été entrevue en 1935, par A. MOULONGUET, J. PIQUET et P. DELOBEL, a une part indiscutable dans les heureux résultats obtenus. Nous pensons que l'utilisation exclusive d'un de ces dérivés organiques du soufre le p-amino-phényl-sulfamide 1162 F., à l'exclusion des dérivés azoïques, améliore encore ces résultats, qui, nous le rappelons, ont été pour nos malades de 100 % de guérison des méningites traitées.

B) ETUDE SOMMAIRE DES DERIVES ORGANO-SOUFRES

— Depuis les études classiques de ELRICH sur l'affinité des matières colorantes pour la cellule animal, on avait espérer trouver dans ces séries chimiques, des médicaments pouvant agir *in vivo* sur les germes microbiens. Des résultats favorables avaient été donnés par les dérivés de l'acridine. Leur activité se manifestait surtout au point de vue expérimental *in vitro*, mais ces corps se montraient d'une activité très inconstante dans les maladies expérimentalement provoquées et cliniquement chez l'homme. DOMAGK en 1935 décrit l'activité protectrice dans les infections streptococciques expérimentales, d'un dérivé azoïque sulfamidé : le sulfamido-chrisoïdine (Prontosil et Rubiazol). Quelques mois plus tard J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET dans les Laboratoires de Monsieur FOURNEAU à l'Institut Pasteur, montrent que les dérivés azoïques agissent dans l'organisme après avoir subi un processus de réduction et en libérant un corps incolore, peu toxique et extrêmement actif, le p-amino-phényl-sulfamide 1162 F. Les recherches de J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET ont été expérimentées et la thérapeutique par le 1162 F s'est rapidement répandue.

Les dérivés azoïques n'exercent pas *in vitro* d'action microbicide, par contre le p-amino-phényl-sulfamide en exerce une des plus nettes. (COLEBROOK et BUTTLE, 1936), (F. NITTI et D. BOVET,

1936). De plus le sang des malades et celui des animaux traité par les dérivés azoïques ou par le p-amino-phényl-sulfamide acquiert rapidement un pouvoir microbicide des plus net *in vitro*. Il est donc vraisemblable que c'est le p-amino-phényl-sulfamide 1162 F qui agit principalement et directement sur les germes microbiens, les réactions normales générales de l'organisme ne jouant qu'un rôle accessoire.

Introduit par voie buccale, le p-amino-phényl-sulfamide 1162 F. se *retrouve* rapidement dans le sang. En outre, il franchit aisément la barrière choroïdienne et diffuse rapidement dans le liquide céphalo-rachidien. Le fait revêt un intérêt primordial dans les méningites septiques, au cours desquelles la teneur en sulfamide du liquide céphalorachidien semble être un facteur presque prédominant du pronostic. (Avec des doses élevées, on retrouve entre 4 et 10 milligrammes de sulfamide dans le liquide C. R.). Le fait que le p-amino-phényl-sulfamide agisse directement sur le germe microbien, autorise au cours des méningites septiques l'injection intrarachidienne d'une solution à 0,85 % de p-aminophényl-sulfamide 1162 F., car cette utilisation permet de maintenir pendant un certain temps un taux élevé de ce corps dans le liquide céphalorachidien.

Le p-amino-phényl-sulfamide est rapidement *éliminé* de l'organisme, presque en totalité par le rein, soit sous forme acétylée, soit sous forme libre. Après l'administration d'une dose unique on retrouve déjà au bout de 2 heures une quantité importante de sulfamide dans le sang, les urines et le liquide céphalo-rachidien. Le taux augmente jusqu'à la 3^e ou 4^e heure, puis diminue rapidement. Le 1162 F. est complètement éliminé au bout de 24 heures (MARSHALL, CUTTING, EMERSON 1937).

Ceci justifia en clinique l'emploi dans les méningites septiques de doses élevées de p-amino-phényl-sulfamide par voie buccale et l'association à cette thérapeutique buccale qui doit rester primordiale, d'injections intrarachidiennes de la solution de sulfamide. Enfin, ces données sur l'élimination rapide du médicament font comprendre l'utilité d'administrer celui-ci par

doses fractionnées pour pouvoir conserver dans l'organisme un taux constant de p-amino-phényl-sulfamide.

C) UTILISATION PRATIQUE DE LA CHIMIOTHERAPIE SULFAMIDEE DANS LES MENINGITES SEPTIQUES.

Cette utilisation pose trois problèmes :

I) les indications thérapeutiques : quel médicament employer;

II) la modalité de la thérapeutique: sous quelle forme et par quelle voie administrer le médicament;

III) la posologie de la thérapeutique : quelle quantité de médicament faut-il administrer et pendant combien de temps.

I. INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES.

Les statistiques de guérison rapportées au chapitre pronostic nous semblent suffisamment expressives pour justifier actuellement l'usage de la Chimiothérapie par les dérivés organo-soufrés dans le traitement des méningites septiques.

Encore faut-il préciser parmi les dérivés actuellement expérimentés celui qu'il semble le plus avantageux d'employer : ou bien le p-amino-phényl-sulfamide, dérivé organique non azoïque du soufre ou bien, ses dérivés de substitution sur l'amine : dérivés organiques azoïques du soufre.

L'administration des dérivés azoïques a donné des résultats favorables dans plusieurs cas de méningites septiques post-otitiques (CLAYTON et LUCAS : CAUSSÉ, GISSELBRECHT et LOISEAU : ROUGET et VAIDIE : LALLEMANT et POLLET : VAN NIEUWENHUISE : RELIQUET : LEMAITRE et LEROUX-ROBERT) mais dans l'ensemble cette thérapeutique s'est montrée nettement inférieure à celle par l'utilisation d'un dérivé non azoïque le p-amino-phényl-sulfamide (1162 F.) : la majorité des observations et les plus récentes rapporte des cas de malades traités par le p-amino-phényl-sulfamide (1162 F.) seul ou associé aux dérivés azoïques mais avec prédominance du premier.

Nous pensons qu'il est préférable d'utiliser le p-amino-phényl-sulfamide 1162 F. au cours du traitement des ménin-

gites septiques aiguës pour des raisons expérimentales, théoriques, cliniques et pratiques. *Les raisons expérimentales* ont été exposées à la pharmacodynamie du 1162 F. : c'est avant tout le fait que le dérivé azoïque doit pour agir libérer le p.-amino-phényl-sulfamide (1162 F.) et que cette coupure n'est pas immédiate (J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET).

Les raisons théoriques se déduisent croyons-nous des faits cliniques. Au cours de ces méningites septiques aiguës en effet, il faut chez des malades gravement atteints et affaiblis frapper vite et frapper fort. La médication employée devra donc présenter le maximum d'activité et le minimum de nocivité. Il faudra donc introduire dans l'organisme le maximum de produit actif et le minimum de produit inactif ou nuisible. Nous venons de voir que dans les dérivés organo-soufrés, c'est le radical sulfamide qui est actif contre les infections à streptocoques et que la fonction azoïque ne semble pas indispensable. Il semble donc logique que dans ces cas où il faut frapper vite et fort il soit préférable d'introduire directement dans l'organisme le noyau actif lui-même puisque la chose est possible.

Les raisons cliniques se déduisent : d'une part de la constance des résultats favorables obtenus chez nos malades ; trois d'entre eux ont été traités exclusivement par le p.-amino-phényl-sulfamide. D'autre part, de l'étude justement de notre observation où la malade avant d'être traitée par un dérivé non azoïque l'avait été par les dérivés azoïques du soufre (Rubiazol et Septazine). Les mêmes conclusions pourraient être tirées de l'observation analogue de M. PINARD et MADURO. Nous croyons utile de faire ici un résumé de notre observation 1 en en marquant les étapes cliniques et thérapeutiques.

Paulette A., 6 ans. Mastoïdite au 15^e jour d'une otite traitée chirurgicalement par mastoïdectomie.

L'enfant après une période d'amélioration avait vu son état s'aggraver et la mort semblait imminente lorsque fut institué le traitement par le p.-amino-phényl-sulfamide. A partir du moment où le p.-amino-phényl-sulfamide a été donné par voie buccale, il s'est produit une amélioration nette suivie

d'une période stationnaire; puis, lorsqu'à la thérapeutique par voie buccale eut été associée, la thérapeutique par voie intrarachidienne, une amélioration progressive s'est manifestée qui s'est continuée jusqu'à guérison totale.

Les arguments pratiques enfin ont une valeur importante si l'on utilise l'administration des dérivés organo-soufrés par voie rachidienne. Nous n'avons constaté en effet aucun incident avec de grosses doses de p.-amino-phényl-sulfamide intrarachidien. Les auteurs en ont signalé avec l'utilisation des dérivés azoïques par cette voie.

SCHWENTKER a utilisé pour un de ses malades un dérivé azoïque : le Prontosil soluble. Mais pour l'auteur « cette expérience avec une injection intrarachidienne de Prontosil et d'autres essais effectués pour des méningites non streptococciques, nous (lui) font conclure que la solution de Prontosil n'est pas réellement recommandable pour la thérapeutique intrarachidienne. Le Prontosil exerce une action irritante sur les méninges provoquant souvent une réaction cellulaire marquée avec une élévation de température ». De même J.-C. DRAESEKE et E.-F. RAYNOR ayant utilisés le Prontosil concluent « qu'injecté dans les espaces intrarachidiens (ce médicament) n'a pas donné de résultat toxique tant que la dose a été petite, une dose plus élevée a produit chez notre (leur) malade une sensation de brûlure à la tête de la céphalée, des nausées, des vomissements et de l'hyperthermie ». Cette dose plus élevée, était nous le notons 2 cc. de la solution de Prontosil à 2,50 %. Enfin LE MÉE et SALOMON utilisèrent une fois sans succès dans une méningite à streptocoque, le Rubiazol intrarachidien.

Nous pensons donc pour les raisons expérimentales, théoriques, cliniques et pratiques exposées ci-dessus, que parmi les dérivés organo-soufrés il est actuellement préférable d'utiliser le p.-amino-phényl-sulfamide (1162 F.) comme agent chimique au cours des méningites aiguës à streptocoques.

II. MODALITÉ DE LA THÉRAPEUTIQUE.

La chimiothérapie organo-soufrée peut être administrée

par voie buccale, rectale, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intrarachidienne.

Les malades pour qui le mode d'administration du médicament fut rapporté dans nos observations ont été traités de la façon suivante.

10 malades furent traités exclusivement par voie buccale (en réalité si dans les observations de R. MARTIN et DELAUNAY 1938, de M. PINARD et MADURO 1938 et dans notre observation N° 3, le médicament utilisé essentiellement fut le p-aminophénysulfamide 1162 F., dans les observations de ROUGET et VAIDE (2 cas) de LALLEMANT et POLLET (2 cas de Van NIEUWENHUIZE (1 cas), de LEMAITRE et LEROUX Robert (1 cas), de RELIQUET (1 cas), le médicament utilisé fut un dérivé azoïque du soufre.

17 malades furent traités par les voies buccales et intramusculaires associées (Obs. de M. D. FRIEDMAN et L. LIEBERMAN (1 cas), de A. LÉWY (3 cas), de F.-W SMITH (et les autres, 1 cas), de CLAYTON et LUCAS (1 cas), de M.-J.-L. FRAGER (1 cas), de E.-D. ANDERSON (1 cas), de J. DANIELEWIEZ (1 cas), de E.-D. ANDERSON (1 cas) de P. O. HAGEMAN et F. G. BLAKE (3 cas) de J. B. NÉAL et E. APPELBAUM (13 cas)

1 malade fut traité par les voies buccale, intramusculaire et rectale associées (ob. de WEINBERG, M. H. MELLON R. R., SCHIN L. A.).

6 malades furent traités par les voies buccale, et sous-cutanée associées (Obs. de F.-F. SCHWENTKER (et les autres : 4 cas) VITENSON et KONSTAN (1 cas) T. CAWTHORNE (1 cas).

(Pour tous ces malades le médicament employé par voie buccale fut le p-aminophénysulfamide 1162 F. et par voie intramusculaire ou sous-cutanée des dérivés azoïques du soufre).

1 malade fut traité par les voies buccale et intraveineuse associées (Caussé, LOISEAU et GUISSSELBRECHT : il s'agissait en réalité d'un dérivé azoïque).

5 malades furent traités par les voies BUCCALE et INTRARACHIDIENNE associées (ob. de J. C. FLAKE et B. W. CAREY (1 cas) G. C. DRAESEKE et E. F. RAYNOR (1 cas) observations 1-2 et 4 du service (3 cas).

Nous allons considérer successivement les divers modes d'administration du p-amino-phényl-sulfamide.

a) VOIE D'ADMINISTRATION BUCCALE DU MÉDICAMENT.

On *utilise* le plus souvent la forme de comprimés dosés à 0,50 centigrammes en France et d'une façon générale à 0,30 centigrammes par comprimé à l'Etranger. Le médicament est administré par doses fractionnées toutes les 4 ou 6 heures en raison de l'élimination rapide du médicament. On associe l'administration de bicarbonate de soude à chaque prise en vue d'éviter l'acidose (La AMERICAN M. A. autorise seulement le bicarbonate de soude, comme médicament pouvant être associé au sulfamide).

La *valeur* de l'administration par voie buccale est grande. C'est le procédé de choix pour des raisons expérimentales et cliniques.

Raisons expérimentales. — En premier lieu MARSHALL EMERSON et CUTTING ont démontré le remarquable pouvoir de pénétration du sulfamide dans tous les tissus, y compris le tissu osseux et graisseux, d'autre part l'absorption réelle de ce produit dans la circulation générale, ainsi que sa concentration dans le liquide céphalo rachidien presque égale à celle du sang après qu'il a été administré par voie buccale. En second lieu Madame et J. TREFOUEL F. NITTI et D. BOVET ont indiqué à propos de la thérapeutique des infections expérimentales que les médicaments sont souvent dans ce cas administrés par voie buccale et que « l'activité du Prontosil soluble et même du Sulfamide, par exemple, est plus forte lorsque le médicament est administré par voie buccale que lorsqu'il est injecté par voie souscutanée.

Raisons clinique. — LONG et BLISS (1937) puis C. G. FLAKE et B. W. CAREY traduisent l'opinion de la plupart des auteurs : « le traitement buccal a été employé chaque fois que les vomissements et les nausées ne le rendaient pas inutilisable ». La voie buccale semble la meilleure des méthodes d'administration ». (P.-O. HAGEMAN et F.-G. BLAKE). Nous devons remarquer

que tous les malades de nos observations sans exception ont été traités par la voie buccale.

Avant d'étudier les autres modes d'administration du médicament, nous voudrions envisager à propos de cette voie buccale la notion de la PERMÉABILITÉ DES MÉNINGES. A l'état normal en effet, les méninges sont relativement peu perméables, les colorants basiques et la plupart des alcaloïdes ne passent pas; expérimentalement on a pu les rendre perméables (WEED 1920 et nous savons qu'au cours des états inflammatoires des méninges leur perméabilité s'accroît. Cette notion est d'un intérêt considérable en thérapeutique. Or, nous rapportant aux expérimentations cliniques de LEMAITRE et DEBRÉ (in MOULONGUET p. 25) nous voyons que ces auteurs ont constaté un accroissement de la perméabilité méningée après une injection sous cutanée de morphine ou intraveineuse d'extrait de plexus choroïdes frais. Sans doute dans les cas aigus de méningite l'administration de morphine doit-elle être considérée avec prudence encore que recommandée par certains auteurs dans un but sédatif (CAWTHORNE) mais nous pensons que l'injection intraveineuse d'extrait de plexus choroïdes frais pourrait peut-être constituer un adjuvant utile à l'administration du médicament par voie buccale pour les raisons exposées ci-dessus, et quelle pourrait être l'objet d'une expérimentation ultérieure.

b) VOIE D'ADMINISTRATION INTRARACHIDIENNE DU MÉDICAMENT.

On utilise une solution de p.-amino phényl sulfamide. Nous empruntons à J. B. NÉAL et E. APPELBAUM les détails de cette posologie : « une solution à 0,85 % est préparée en dissolvant les cristaux de p.-amino phényl sulfamide dans la solution saline normale chauffée. La température du liquide est alors accordée avec celle du corps et le liquide injecté sous pression par voie intrarachidienne à la dose de 10 à 25 cc³. La partie non utilisée de la solution peut être conservée quelques jours avec des précautions d'asepsie. Si les cristaux précipitent lorsqu'ils sont conservés au froid, ils seront redissous par chauffage à 45 ou 50 degrés ». Cette injection est précédée de la soustraction d'une

quantité au moins égale ou supérieure de liquide céphalo rachidien. Pour le traitement de nos malades la solution utilisée fut préparée à l'Institut Pasteur de Paris au Laboratoire de Monsieur FOURNEAU sous forme d'une solution à 0,85 % en ampoule de 0,20 cc.

La valeur de ce mode d'administration n'est pas reconnue par tous les auteurs. Nous ne trouvons en effet employée la voie intrarachidienne pour l'administration du p.-aminophénylsulfamide que dans 8 observations : ob. de C. G. FLAKE et B.-W. CAREY Jr. (1 cas) de F. F. SCHWENTKER (et les autres, 3 cas) ob. 1-2-4 de notre thèse (3 cas). Ob. J. C. DRAESEKE et F. F. RAYNOR (1 cas). Pour plusieurs auteurs en effet ce mode d'administration paraît *inutile*. CAWTHORNE traduit cette opinion en disant « qu'il est douteux qu'il y ait quelque avantage à gagner en administrant le médicament par voie intrarachidienne puisqu'il passe très vite dans le liquide céphalo rachidien quand il est donné par la bouche où par voie parentérale ». La plupart des auteurs arguent de *raisons expérimentales* et s'appuient sur les expériences de E.-K. MARSHALL EMERSON Jr. et W.-C. CUTTING rapportées plus haut et concernant la concentration élevée du sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien après son administration par voie buccale. Sans doute pourrait-on en outre arguer des *théories classiques* sur la physiologie du liquide céphalo-rachidien. Nous rappelons en effet que les médicaments introduits par voie rachidienne ne se diluent pas uniformément dans la masse du liquide céphalo-rachidien et que LEWANDOWSKI et FLEISCHMAN ont montré que la répartition des produits étrangers introduits dans le liquide céphalo-rachidien se fait non selon le principe physique de la dilution mais selon celui de la diffusion. Ainsi la concentration du médicament diminue au fur et à mesure que l'on s'éloigne du point d'inoculation : la région lombaire, dans le cas particulier; donc région distante du foyer direct otitique d'infection). Nous n'avons pas trouvé d'auteurs qui considèrent ce mode d'administration (en ce qui concerne du moins le 1162 F.) comme *nuisible*. Nous mêmes, nous basant sur les observations du service de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris la croyons un *adjuvant nécessaire*.

D'une part, en effet, il n'a été constaté chez nos malades aucun ACCIDENT OU INCIDENT du fait de l'administration intra-rachidienne du p.-amino phényl sulfamide 1162 F. et NEAL J.-B. et E. APPELBAUM (encore que la jugeant inutile) concluent à son sujet « de quelque manière que ce soit, la solution de sulfamide à 0,85 % n'est pas irritante pour les méninges et ne peut pas faire de mal ».

D'autre part, il semble qu'il y ait DES AVANTAGES INCONTES-
TABLES à associer cette voie d'administration du sulfamide à la
voie buccale.

Le *premier de ces avantages* est la nécessité qu'elle entraîne de ponctions lombaires répétées. Nous avons vu plus haut l'intérêt thérapeutique que celles-ci possèdent en propre; nous verrons plus loin au chapitre posologie, l'intérêt de ces biopsies méningées.

Le *second avantage* résulte pensons-nous de l'action in situ du p.-amino phényl sulfamide. Cliniquement en effet, nous pensons que la constance des résultats obtenus à l'Hôpital Saint-Joseph de Paris est en partie fonction de l'administration intra-rachidienne du sulfamide : nous considérons comme démonstrative à ce propos l'observation I résumée plus haut. Expérimentalement l'injection locale de sulfamide, quelque limitée qu'elle puisse être dans sa diffusion, présente les deux avantages d'agir sur place et d'agir immédiatement contre l'infection. Rappelons en effet « qu'expérimentalement la concentration de sulfamide nécessaires pour que se manifeste l'action bactériostatique de ce produit est relativement faible » (J. et Mme TRÉFOUEL, F. NITTI et D. BOVET). Or, ces injections intrarachidiennes réalisent normalement, en un point au moins, cette concentration. Elle la réalise en outre immédiatement, or MARSHALL EMERSON et CUTTING ont montré qu'il fallait environ 2 heures pour que le médicament administré per os passe dans le liquide céphalo-rachidien. Ce délai constitue un gain de temps appréciable dans les formes suraiguës de méningites septiques telles que celles que nous avons observées.

Cet avantage que présente les injections intrarachidiennes de p.-aminophénylesulfamide lors du traitement d'attaque des mé-

ningites septiques, elles le conservent encore dans l'évolution même de l'affection permettant d'agir contre une diminution possible de l'assimilation buccale par suite de vomissements par exemple ou de l'assimilation dans le liquide céphalo-rachidien par diminution de la perméabilité méningée.

Rappelons en terminant que pour C. HUBERT « les injections de la solution sulfamidée à 0,85 % paraissent apporter à la médication per os un complément indispensable auquel nous attribuons une partie de nos succès » ; que pour J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET, « dans les formes particulièrement sévères et tenaces où il y a avantage à frapper vite et fort il peut y avoir intérêt à injecter directement le sulfamide par voie lombaire » ; que pour SCHWENKTER enfin « la méthode d'administration la meilleure est probablement une combinaison de la chimiothérapie buccale et intrarachidienne.

Nous pensons même que lorsque l'affection ne s'améliore pas, cette administration de sulfamide pourrait être effectuée par voie sous-occipitale. Les notions que nous avons rapportées plus haut pourrait justifier, pensons-nous, cette introduction directe du médicament par voie sous-occipitale au niveau de la grande citerne d'où elle diffuserait plus aisément que dans la région lombaire, d'autant plus que des exsudats et des adhérences peuvent encore diminuer, voir bloquer la diffusion du médicament.

c) AUTRES VOIES D'ADMINISTRATION DU P.-AMINOPHÉNYLSULFAMIDE 1162 F.

Elles constituent, pensons-nous, des voies d'administration d'appoint qui pourront être adjointes aux voies buccale et rachidienne en cas de difficultés dans l'application de celles-ci. C'est dire avant tout en présence des vomissements si fréquents au cours des méningites et par lesquelles les malades rejettent une partie du médicament absorbé par voie buccale, sans que l'on puisse en préciser la quantité assimilée.

La voie rectale constitue, pensons-nous, la voie de suppléance de choix du p.-amino phényl sulfamide. Ce mode d'administra-

tion a été récemment étudié dans sa thèse par GORDINSKI (1938) qui compare la résorption et l'élimination du 1162 F. après absorption par voie buccale et par voie rectale. Nous rapportons les conclusions de l'auteur :

« 1) Résorption : quelle que soit la voie d'introduction, la concentration du 1162 F. dans le sang demeure sensiblement la même au cours des trois premières heures qui suivent son administration avec une légère différence en faveur de la voie buccale. Par contre, dans le cas de la voie rectale la résorption devient manifestement plus lente et plus régulière à partir de la troisième heure. L'administration par cette voie permet de réaliser une concentration sanguine plus stable et d'espacer les prises.

2) Elimination : quelle que soit la voie d'administration, l'élimination urinaire du 1162 F., soit à l'état libre, soit à l'état combiné est pratiquement terminé à la 73^e heure. La principale différence que présente à cet égard les voies buccales et rectales concerne la proportion de forme libre existant dans l'urine au cours des 5 premières heures. Celle-ci est environ 75 % plus forte après l'administration par la voie buccale. Ce qui permet de supposer que par la voie rectale la forme libre, éliminée moins rapidement, est retenue dans l'organisme. Ce fait est d'autant plus important que la forme libre est considérée par FULLER comme la seule efficace. La voie rectale semble donc permettre de retarder notablement l'élimination du 1162 F. »

La voie sous-cutanée et la voie intraveineuse ont été très peu utilisées.

La voie intramusculaire a été utilisée dans un grand nombre de cas avec les dérivés azoïques, nous n'en avons pas d'expérience en ce qui concerne la solution à 0,85 % de p-amino-phénylsulfamide. Selon E. MONTESTRUC les injections de 1162 F en émulsion huileuse (huile d'olives) seraient recommandables.

Ces trois modes ne permettent qu'une administration minime de médicament.

III. POSOLOGIE

Les travaux cliniques rapportés dans cette thèse sur l'activité du p.-aminophénylsulfamide 1162 F. dans les méningites à streptocoques permettent actuellement non seulement de juger la valeur thérapeutique de cette médication, mais encore d'en fixer la posologie d'une part; d'en connaître les incidents et les accidents et dans les limites du possible le moyen de les éviter, d'autre part.

Nous avons groupé d'abord en un résumé la posologie utilisée dans nos observations.

Nous nous proposons ensuite de régler celle-ci d'une façon générale.

Nous pensons que la chimiothérapie d'une méningite septique aiguë comporte :

Un traitement d'attaque dont les règles sont, croyons-nous, constantes et doivent être appliquées systématiquement.

Un traitement d'entretien dont les règles sont variables, basées sur l'examen clinique du malade d'une part et sur l'examen du liquide céphalo-rachidien retiré par ponctions lombaires d'autre part.

Un traitement de surveillance enfin qui commande de revoir régulièrement, longtemps après leur guérison les malades traités.

A) TRAITEMENT D'ATTAQUE

Ce traitement d'attaque sera, croyons-nous, *systématique*, il doit être appliqué *précocement* et pratiqué *intensément*.

En conclusion de nos observations, nous pensons qu'en présence de tout syndrome méningé otogène ou rhinogène à réaction leucocytaire, la constatation même d'une hyperleucocytose impose outre la thérapeutique chirurgicale telle que nous l'avons précisée plus haut, l'administration immédiate *systématique* du p.-aminophénylsulfamide 1162 F., alors même qu'il n'est pas constaté de germes à l'examen direct, même, si l'on prévoit des résultats incertains par suite de la nature du germe,

les autres thérapeutiques en effet employées jusqu'ici n'ayant jamais donné aucun résultat probant.

Le traitement d'attaque par le 1162 F. appliqué, suivant les règles posées au chapitre des modes d'administration (voie intrarachidienne et buccale fractionnée systématique et en cas d'impossibilité d'absorption buccale, administration de suppléance par les voies rectales et intramusculaires associées) *pose deux problèmes* : celui de la *quantité de médicament* à administrer et celui de la *durée de cette administration*.

1° DOSES DE CE TRAITEMENT D'ATTAQUE.

La majorité des auteurs s'accorde pour admettre la nécessité d'une *dose élevée de médicament* (CAWTHORNE, 1938) recommande « de donner de fortes doses » ; pour C. HUBERT 1938 « la médication doit être appliquée à doses massives ».

LONG et BLISS, puis F. F. SCHWENTKER recommandent la posologie suivante : chez l'adulte, le 1162 F. sera administré par la bouche en comprimés à raison de : 1 gr. par 9 kilogs de poids du corps pour les malades pesant plus de 45 kilogs. La dose totale est fractionnée en 4 doses données à 6 heures d'intervalle. Par voie intrarachidienne, on peut injecter de 15 à 20 cc. de la solution saline physiologique à 0,8 pour cent préparée extemporainement. Par voie sous-cutanée et intramusculaire cette solution sera utilisée aux doses suivantes :

18 kilogs : 100 cm. par 24 heures;

18 à 36 kilogs : 200 cm. par 24 heures;

36 à 54 kilogs : 300 cm. par 24 heures;

au-dessus de 54 kilogs : 400 cm. par 24 heures.

Par voie rectale, on utilise des suppositoires dosée à 0,50 de médicament.

Pour CAWTHORNE, une *dose totale* de 24 heures peut être donnée en une fois dès le début du traitement d'attaque. Les auteurs (G. C. FLACK et B. W. CARRY, Jr. SCHWENTKER, F. F. ANDALIS, CAWTHORNE), considèrent que cinq grammes représentent la *dose maxima* qui soit utilisable sans danger.

Nous devons noter que pour NÉAL J. B. et APPELBAUM (1938), « il n'est pas nécessaire d'utiliser les doses élevées préconisées par certains auteurs ».

Ils ont donné en règle: cinq cmc. au moins de Prontosil toutes les 4 heures chez les jeunes enfants et 10 cm. toutes les 4 heures chez les grands enfants et les adultes, associés à 5 à 15 grains de Prontylin toutes les 6 heures.

Par contre, pour C. HUBERT la dose doit être plus élevée, soit : 6 à 8 grammes de médicament.

Les malades du service ont reçu en effet :

OBSERVATION N° 1.

Paulette A..., 6 ans.

La durée totale du traitement au sulfamide a été de soixante-sept jours pendant lesquels l'enfant a reçu 119 gr. 92 de sulfamide :

1° *Par voie buccale*, 118 gr. :

3 gr. par jour du 19 janvier au 3 février, soit : pendant 16 jours.

2 gr. par jour du 4 février au 12 février, soit : pendant 9 jours.

1 gr. 50 par jour du 13 février au 4 mars, soit : pendant 20 jours .

1 gr. par jour du 5 mars au 26 mars, soit : pendant 22 jours.

2° *Par voie intrarachidienne* (solution à 0,85 pour 100 de 1162 F) :
1 gr. 92; 23 injections intrarachidiennes :

7 cmc. le 29 janvier, soit 1 injection.

9 cmc. le 30 janvier, soit 1 injection.

10 cmc. par jour du 31 janvier au 11 février inclus, soit 12 injections.

10 cmc. tous les 2 jours du 13 février au 27 février inclus, soit 8 injections.

10 cmc. le 3 mars, soit 1 injection.

OBSERVATION N° 2.

Maurice V..., 11 ans.

La durée totale du traitement par le sulfamide a été de dix-sept jours pendant lesquels l'enfant a pris uniquement, *per os*, 48 gr. 50 de sulfamide, soit :

1 gr. 50 le 29 janvier.

4 gr. par jour du 30 janvier au 5 février inclus, soit pendant 7 jours.

3 gr. par jour du 6 février au 8 février inclus, soit pendant 3 jours.

2 gr. par jour du 9 février au 11 février inclus, soit pendant 3 jours.

1 gr. par jour du 12 février au 15 février inclus, soit pendant 4 jours.

OBSERVATION N° 3.

Mme G..., 34 ans.

Chez cette malade, la durée totale du traitement au sulfamide a été de trente-deux jours pendant lesquels elle a reçu 141 gr. 89 de sulfamide dont :

1° *Par voie buccale*, 139 gr. :

8 gr. le 12 février, soit pendant 1 jour.

6 gr. les 13, 14, 15 et 16 février, soit pendant 4 jours.

5 gr. le 17 février, soit pendant 1 jour.

6 gr. les 18 et 19 février, soit pendant 2 jours.

5 gr. du 20 février au 1^{er} mars inclus, soit pendant 10 jours.

4 gr. du 2 au 7 mars, soit pendant 6 jours.

3 gr. du 8 au 11 mars, soit pendant 4 jours.

1 gr. du 12 au 15 mars, soit pendant 4 jours.

2° *Par voie intrarachidienne* (solution à 0,85 pour 100) : 1 gr. 84;
18 injections intrarachidiennes :

20 cmc. par jour les 13, 14, 15, 16 février, soit 4 injections.

20 cmc. par jour du 18 février au 1^{er} mars inclus, soit 12 injections.

10 cmc. le 4 mars, soit 1 injection.

10 cmc. le 8 mars, soit 1 injection.

OBSERVATION N° 4.

Paulette D..., 17 ans. Méningite à pneumocoque.

Chez cette malade la durée du traitement par le sulfamide a été de quarante et un jours pendant lesquels elle a reçu 101 gr. 84 de sulfamide dont :

1° *Par voie buccale*, 100 gr. :

2 gr. le 20 février, soit pendant 1 jour.

4 gr. par jour du 21 février au 3 mars inclus, soit pendant 11 jours.

3 gr. par jour du 4 mars au 12 mars inclus, soit pendant 9 jours.

2 gr. par jour du 13 mars au 19 mars inclus, soit pendant 7 jours.

1 gr. par jour du 20 mars au 1^{er} avril inclus, soit pendant 13 jours.

2° *Par voie intrarachidienne* (solution à 0,85 pour 100) : 1 gr. 84;
11 injections intrarachidiennes.

17 cmc. le 20 février, soit 1 injection.

20 cmc. par jour du 21 février au 1^{er} mars, soit 9 injections.

20 cmc. le 3 mars, soit 1 injection.

Notons qu'un *nourrisson* de sept mois traité par nous a supporté sans aucune intolérance 1 gr. 50 de 1162 F. par jour, soit 0,13 cc. par poids du corps.

Ce que l'on sait sur l'élimination rapide de sulfamide (MARSHALL, EMERSON et CUTTING) que nous avons rapportée plus haut, justifie l'utilité d'administrer le médicament à *doses fractionnées de jour*, et, *au début du moins de nuit*, pour pouvoir conserver dans l'organisme un taux constant de p.-aminophénylsulfamide.

Les auteurs américains recommandent en outre l'administration de bicarbonate de soude en vue d'éviter l'acidose. Ce médicament est le seul admis sans danger par la A. M. A. corrélativement avec le p.-aminophénylsulfamide.

2° DURÉE DE CE TRAITEMENT D'ATTAQUE.

La majorité des auteurs maintient les doses du début entre 4 et 8 jours. 4 jours représentent (C. HUBERT) le minimum de temps pendant lequel doit être appliqué systématiquement et à doses fractionnées les quantités de médicament du traitement d'attaque.

B) LE TRAITEMENT D'ENTRETIEN

La posologie a été systématisée par C. G. FLACK et B. W. CARRY Jr. (1937) à une quantité de médicament 10 fois inférieure à celle utilisée dans le traitement d'attaque.

Nous croyons que, d'une part, cet auteur réalise une trop faible posologie; d'autre part, que contrairement au traitement d'attaque il est difficile de systématiser ce traitement d'entretien.

Il sera basé, croyons-nous, sur *l'examen clinique* du malade et sur les résultats fournis par *l'examen physique, cytologique et bactériologique du liquide céphalo-rachidien*.

L'EXAMEN CLINIQUE du malade permet de contrôler *l'évolution* de la maladie d'une part, la *tolérance médicamenteuse* d'autre part.

L'EXAMEN DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN permet de contrôler d'une part *l'évolution* de la maladie; d'autre part *la perméabi-*

lité des méninges et le passage du médicament dans le liquide céphalo-rachidien.

Les éléments recueillis permettent de régler la posologie du traitement d'entretien.

1° RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'EXAMEN CLINIQUE.

a) *Par l'évolution de la maladie.*

Chez nos malades l'état comateux et les vomissements, puis la température et l'incontinence sphinctérienne ont disparu ou diminué en général rapidement. La raideur de la nuque a persisté plus longtemps, enfin chez la plupart il s'est produit une véritable crise urinaire.

Il semble avec toute la réserve qui s'applique à la systématisation de conclusions cliniques que la disparition de la raideur de la nuque d'abord, la crise urinaire ensuite, pourraient marquer en quelque sorte la fin des étapes successives de l'amélioration clinique.

b) *Renseignements fournis par l'examen clinique du malade sur sa tolérance vis-à-vis du médicament.*

P. O. AGUEMANN et F. G. BLACK expérimentèrent cliniquement le sulfamide de façon systématique et concluent que les complications furent « fréquentes, variées », ils en publient le tableau.

Il est certain qu'un traitement sulfamidé donné à dose élevée pendant une période prolongée peut devenir par lui-même une cause de complications et nécessite une surveillance rigoureuse.

R. MARTIN et A. DELAUNAY ont précisé les incidents et les accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre (1938). Nous résumons ci-dessous les grandes lignes de ce travail.

Les auteurs distinguent les incidents immédiats et précoces d'une part, et les incidents tardifs d'intoxication d'autre part.

Les incidents immédiats se produisent de quelques heures à 12 jours après l'institution du traitement. R. MARTIN et DELAUNAY rapportent cités par les auteurs : œdème de la face avec érythémie, diarrhée, céphalée, malaise avec asthénie, somnolence

et prostration, vertiges et étourdissements, amaigrissement brusque, anorexie avec nausées et vomissements, rétention urinaire, puis albuminurie, irritation des muqueuses des voies urinaires. « Tous ces incidents qui durent peu et sont sans gravité, qu'un examen trop superficiel laisse parfois ignorer ne demandent en aucune façon d'interrompre le traitement », ce sont en quelque sorte des symptômes d'alarme qui commandent prudence et attention. Les *incidents précoces* se produisent chez des malades soumis à la chimiothérapie soufrée depuis 8 à 15 jours. Parmi ces accidents, certains permettent de poursuivre la thérapeutique, d'autres au contraire nécessitent son interruption.

On peut ainsi distinguer :

1°) *La cyanose* presque constante lorsque les doses de médicament ingéré sont importantes, véritables complications si elles révèlent une altération sanguine : méthémoglobinémie ou sulfhémoglobinémie; simple incident autorisant la thérapeutique dans le cas contraire.

2°) *Les éruptions cutanées* qui semblent relever de phénomènes d'intolérance (érythème du 9^e jour qui reste sans gravité) ou de biotropisme, accidents de photosensibilisation, qui commandent la suspension de la médication. Phénomènes à distinguer « des toxidermies qui peuvent déterminer les dérivés organiques du soufre et qui sont parfois très graves ».

3°) *Les réactions thermiques*, associées souvent aux réactions cutanées, ne constituent pas le plus souvent une contre-indication absolue.

4°) *Les troubles digestifs*, vomissements et diarrhées.

5°) *Les ictères*.

6°) *Les symptômes d'irritation rénales acidoses*.

Quand aux *accidents tardifs* ils se distinguent des précédents par leur gravité plus grande, ce sont essentiellement :

1) *La sulfhémoglobinémie* dont le signe révélateur peut être l'apparition de cyanose. Cette cyanose est à distinguer des petits accidents du début. La sulfhémoglobinémie paraît plus grave chez les malades anémiés (DESCOMBE) et chez ceux ayant reçu les carthartiques salins (PATON et EATON).

2) La *méthémoglobinémie*, rare complication, disparaît 24 heures après cessation de la thérapeutique.

3) Les *agranulocytoses*.

4) Les *anémies*, « la guérison est toujours survenue après arrêt du traitement et transfusion de sang citraté.

5) Les *intoxications nerveuses*.

6) Les *intoxications hépatiques rénales et toxicodermie*.

En réalité, ces observations restent « rares par rapport au grand nombre d'individus traités ».

Parmi les *malades traités dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris*, nous avons observé d'une manière presque constante (observations I, III, IV) qu'il n'y avait ni méthémoglobinémie, ni sulfhémoglobinémie associés.

Nous avons observé une fois au 4^e jour du traitement (obs. III) l'apparition d'un ictère avec oligurie; cette oligurie se retrouve d'ailleurs presque constante, précédent vers le 15^e jour une véritable débâcle urinaire (obs. III et IV). Chez plusieurs malades le pouls est resté longtemps très rapide sans explication clinique; des crises de diarrhée ont été observées à plusieurs reprises chez le malade de l'observation I, enfin de façon constante les malades ont présenté un syndrome d'anémie.

Obs. I. — Enfant de 6 ans, anémie, 3.430.000 globules rouges, avec leucocytoses, 12.000 globules blancs, et mononucléaires, résultat de la numération globulaire de 35 jours de traitement.

Obs. II. — Enfant 11 ans, anémie légère, 4.300.000 globules rouges sans leucocytoses; 6.800 globules blancs, avec éosimophilie et mononucléose. — Numération globulaire pratiquée 12 jours après la cessation d'un traitement de 19 jours 1162 F.

Obs. III. — Femme de 45 ans, anémie assez prononcée 309.000 avec leucocytoses, et polynucléoses. Examen de sang pratiqué après 15 jours de traitement sulfamidé. Cette malade avait présenté de l'ictère au 4^e jour de traitement sulfamidé.

Obs. IV. — Anémie, 3.890.000 globules rouges avec leucocy-

tose (1.700 globules blancs), examen de sang pratiqué au 9^e jour du traitement sulfamidé.

Notons que NÉAL J.-B. et E. APPELBAUM sur les 17 malades qu'ils ont traités par le 1162 F. n'ont pas observé de faits « alarmants à quelque degré ». Pour les auteurs « un malade peut être naturellement sensibilisé à un médicament ».

« Si le malade a déjà présenté de l'anémie, ou de la cyanose, ou des troubles de la fonction rénale, le médicament sera utilisé avec précaution ».

Que conclure de ces phénomènes d'intolérance pour régler la posologie d'entretien du p.-aminophénylsulfamide. Nous pensons d'une part que dans ces formes aiguës de méningites septiques à pronostic vital très réservé, on est autorisé, devant la gravité de l'affection à doser le traitement d'entretien à la limite de la tolérance. Pour cela, il est donc indispensable de rechercher dans les antécédents du malade l'existence de lésions rénales ou hépatiques (DAVIDOWSKI), d'anémie, d'asthme, d'urticaire, de troubles glandulaires, qui commandent la prudence dans l'administration de médication; d'éviter toute association médicamenteuse sels d'or, et arsénic (DUREL), sulfate : seul est admis par l'A. M. A. comme nous l'avons vu, le bicarbonate de soude; de pratiquer systématiquement et régulièrement un examen médical complet étudiant surtout l'élimination rénale du malade; de faire « des examens les plus fréquents possibles sur le sang des malades, soumis à la chimiothérapie soufrée » R. MARTIN et DELAUNAY.

Nous pensons que ces éléments permettent d'établir la limite de la posologie qui pourra être employée sans gros dangers.

2° RENSEIGNEMENTS FOURNIS PAR L'EXAMEN PHYSIQUE CYTOLOGIQUE ET BACTÉRIOLOGIQUE DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN.

Ils renseignent sur l'évolution de la maladie d'une part, sur la perméabilité méningée d'autre part. Les examens porteront sur la quantité de liquide céphalorachidien retirée avant

l'introduction de la solution de p.-aminophénylsulfamide à 0,85 % par voie intrarachidienne. Ces examens seront faits systématiquement à l'occasion de chaque ponction lombaire.

1) *Les renseignements sur l'évolution de la maladie* se déduisent de l'examen physique cytologique et bactériologique du liquide retiré.

Normalement le liquide céphalo-rachidien s'écoule à une pression de 150 mm. d'eau en position couchée, de 250 à 350 mm. d'eau en position verticale. Il est clair comme l'eau de roche, ne contient ni fibrine ni globuline. Il contient du sucre, 0,45 à 0,50 par litre, des chlorures à 7 gr. 35 par litre, des sels de calcium, 0,06 cgr. à 0,15 cgr. par litre, de l'urée 0,25 cgr. par litre. Au point de vue cytologique on peut considérer comme normal d'après les auteurs : chez l'enfant : jusqu'à 5 lymphocytes par mm³ à la ponction occipitale et 8 lymphocytes par mm³ à la ponction lombaire. Chez l'adulte, jusqu'à 1 lymphocyte par mm³ à la ponction occipitale et 3 lymphocytes par mm³ à la ponction lombaire. Au point de vue bactériologique le liquide est stérile et ne contient pas de germe à l'examen direct.

En cas de méningites septiques, d'après CAWTHORNE, la première réaction du système cérébro spinale à une infection streptococcique est une hypersécrétion du liquide et une hypertension. L'étape suivante réalise un accroissement du nombre des éléments cellulaires qui dans les affections streptococciques peut atteindre 10.000. éléments par mm³ tous polynucléaires. Parfois une certaine proportion de ces éléments peut être constituée par des lymphocytes : leur existence ou leur réapparition constituent ainsi un signe favorable. Il y a en outre augmentation considérable habituelle du taux de l'albumine, diminution fréquente de celui des chlorures et quelquefois de celui du sucre. Le streptocoque peut être présent à l'examen direct ou en culture ou les deux à la fois. Quand il n'existe qu'à l'examen direct et que les cultures sont ou deviennent négatives, cela indique un microbe à virulence atténuée par les défenses naturelles de l'organisme et constitue un élément favorable de pronostic. Lorsque le streptocoque pousse sur les cultures après 48

heures ou 24 heures où y pousse à nouveau après ne l'avoir plus fait, le pronostic est très réservé ».

Tous ces éléments en particulier le nombre des éléments cytologiques et leur proportion, la disparition des polynucléaires et la réapparition des lymphocytes, l'augmentation du temps de culture à 24 ou 48 heures puis la stérilité des cultures et la négativité des examens bactériologiques constituent *des bases précieuses* pour modeler et régler la thérapeutique d'entretien par le p.-aminophénylsulfamide 1162 F.

Il faut noter que chez presque tous les malades observés dans le service de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris il s'est produit en cours d'évolution des *poussées successives*, les unes étaient caractérisées par des modifications des signes cliniques, les autres par une modification des caractères pathologiques du liquide céphalorachidien. Or, ces réactions du liquide céphalo-rachidien se sont parfois produites isolées ou ont parfois précédé les modifications des signes cliniques.

On voit donc l'intérêt que présente ces notions pour la posologie de la thérapeutique d'entretien qui doit être basée sur une synthèse où chaque élément analytique a sa valeur : l'examen du liquide céphalorachidien semblant donner des renseignements plus précoces et plus précis que l'examen clinique. Ce fait est à la réflexion naturel puisque la guérison apparente clinique précède et souvent de longtemps, le retour à l'état normal du liquide céphalo-rachidien.

2°) *Les renseignements sur la perméabilité méningée sont fournis par le dosage du p.-aminophénylsulfamide dans le liquide céphalorachidien.*

Ce dosage doit être pratiqué systématiquement et régulièrement, la technique en est facile, nous la rapportons en note ¹.

(1) Le dosage du p.-aminophénylsulfamide dans le liquide céphalo-rachidien est extrêmement facile. Il est basé sur les réactions de diazotation sur la fonction amine titrée avec du diméthyl Alpha Naphtylamine (Marshal). Pratiquement on procède de la façon suivante : on met dans un tube 1 cc. de liquide céphalo-rachidien, 9 cc. d'eau distillée, 1 cc. d'acide trichloracétique à 50 %, 1 cc. d'une solution de nitrite de soude à 0,1 % fraîchement préparée. Agiter et ajouter 5 cc. d'une solution alcoolique de p.-aminophénylsulfamide à 1 % 250°. Il se produit une coloration rouge. On compare la teinte obtenue au bout de 5 minutes avec une solution étalon de sulfamide ou avec une gamme artificielle.

Cette recherche constitue d'abord un procédé de contrôle de la perméabilité méningée au médicament. Or, les malades ont semblé guéri d'autant plus vite que la concentration du p.-aminophénylsulfamide a été plus rapidement et plus intensément obtenue dans le liquide céphalo-rachidien. Les dosages ont été effectués au Laboratoire de Monsieur FOURNEAU à l'INSTITUT PASTEUR par Monsieur F. NITTI. Ils nous ont servi de guide pour la posologie du p.-aminophénylsulfamide 1162 F. Dans l'observation 2 où la guérison a été rapide, il y avait 9 mg. de 1162 F. pour 100 cc. de liquide céphalorachidien 3 jours après le début du traitement. Dans l'observation I, 8 mg. pour 100 cc. deux jours après le début du traitement. Dans l'observation III, 4 mg. pour 100 cc. après trois jours de traitement. Nous pensons même que dans une expérimentation ultérieure des dosages aussi fréquents que le permettent les conditions matérielles permettrait d'étudier complètement la perméabilité des méninges au 1162 F. au cours des méningites septiques. Cette étude quotidienne permettrait, croyons-nous une posologie presque mathématique de l'affection si nous nous rapportons aux données expérimentales exposées plus haut, fixant le taux de concentration optimum du médicament dans le liquide céphalorachidien.

Tels sont les éléments : *évolution clinique — tolérance médicamenteuse — évolution du liquide céphalorachidien, perméabilité des méninges au p.-aminophénylsulfamide 1162 F.* qui permettent de régler et de doser le traitement chimiothérapique d'entretien au cours des méningites septiques.

D'après les doses de nos observations nous pensons que ces étapes pourraient servir de *fil conducteur* de la posologie d'entretien — et qu'à chacune d'elle pourrait correspondre des diminutions d'environ un tiers de la dose initiale de sulfamide administré par voie buccale lors du traitement d'attaque.

Les injections rachidiennes de 1162 F. si elles sont pratiquées paraissent d'après nos observations devoir l'être plus longuement et à la dose même du traitement d'attaque.

Chez nos malades elles ont été ainsi continuées chaque jour. Pour l'observation 1, pendant 14 jours à la même quantité

qu'au début soit huit jours encore après que la dose buccale ait été ramenée de 4 à 2 grammes.

Pour l'observation III, pendant 16 jours soit dix jours encore après que la dose buccale ait été ramenée de 8 à 5 grammes.

Pour l'observation IV pendant 9 jours.

Il semble si l'on accepte des indications systématiques tirées de la clinique que l'administration intrarachidienne du médicament doive être poursuivie 4 jours au moins après la disparition de la raideur de la nuque.

Les doses du médicament pris par voie buccale seront diminuées au fur et à mesure de l'amélioration clinique et les injections intrarachidiennes espacées.

En cas de reprise de l'infection (nos observations nous ont montré des petites poussées presque constantes), la dose du médicament sera augmentée et pourra atteindre celle utilisée lors du traitement d'attaque.

C) TRAITEMENT DE SURVEILLANCE

Il est basé sur l'observation de R. MARTIN et DELAUNAY qui ont observé chez leurs malades « 7 mois après la guérison complète de ces méningites à streptocoques un syndrome méningé rappelant en tous point la première atteinte ». Les auteurs pensent qu'il s'agit d'une récurrence, nous croyons donc que les malades pourraient être informés de cette possibilité et soumis à une surveillance régulière pendant les quelques mois suivant leur guérison; ou à un examen immédiat, s'il survenait une réaction pathologique quelconque, ce dont ils auraient été prévenus.

Nous venons de voir les modifications qu'apportent, pensons-nous, la chimiothérapie à la thérapeutique des méningites septiques otogènes. Nous pensons que si on le jugeait nécessaire, il pourrait être adjoint à cette thérapeutique par le p.-aminophénylsulfamide 1162 F., un traitement général classique au premier rang duquel pourraient se placer les transfusions sanguines et l'injection de sérum de convalescents de scarlatine qui à elles seules ont été justiciables de quelques guérisons.

DEUXIEME PARTIE

OBSERVATIONS,
PRONOSTIC ET TRAITEMENT
DE QUELQUES COMPLICATIONS
DES OTITES ET SINUSITES
AUTRES QUE LES MENINGITES
SEPTIQUES

PREMIER CHAPITRE

OBSERVATIONS

Nous rapportons *deux* observations de *méningites aseptiques puriformes*, l'une secondaire à une sinusite aiguë, l'autre à une otite moyenne aiguë. — *Trois* observations de *septicémie à streptocoques*. — *Une* observation d'*abcès du cerveau secondaire à une otite moyenne aiguë*. — *Une* observation d'*ostéite étendue du crâne* à type ostyémyélitique survenue avec abcès extradural chez un nourrisson de 7 mois à la suite d'une otite au quatrième jour d'une rougeole. — *Une* observation d'*intolérance* au p.-aminophénysulfamite à type anaphylactique.

OBSERVATION I (inédite).

(Docteurs L. GIRARD, C. HUBERT).

Colette M..., 14 ans.

Entrée le 5 mars 1938 dans le service de M. le Docteur HUBERT, à l'Hôpital Saint-Joseph en un état subcomateux.

L'interrogation des parents permet de préciser l'histoire de la maladie.

Malade atteinte de rhume depuis une dizaine de jours salissant journellement plusieurs mouchoirs, traitée par inhalations nasales.

Le 1^{er} mars elle éprouve une douleur au niveau d'une prémolaire supérieure soignée il y a 7 ans. La température est à 38°5. Cette douleur cesse après l'absorption d'un cachet d'aspirine.

Le 2 mars, la température monte à 39°5. Un médecin est appelé, qui porte un diagnostic d'état grippal. Il pratique une palpation méthodique des points sinuseaux qui ne révèle aucune douleur. Il prescrit néanmoins gouttes et inhalations nasales.

Quelques heures après le départ du médecin, la malade se plaint de douleur susorbitaire gauche et se dit fatiguée; la température monte à 39°. La nuit est bonne.

Le 3 mars au matin elle se réveille fatiguée avec « l'impression de grippe ».

La douleur susorbitaire gauche persiste toujours. La température est à 38°5.

La malade reste somnolente sans se plaindre durant la journée, mais la mère a remarqué d'elle-même de la photophobie.

La température monte le soir à 40°3.

La paupière supérieure gauche semble un peu gonflée.

Le 4 mars. Dans la nuit du 4 au 5 mars, la malade se réveille à 4 heures et parfaitement lucide, demande à boire. Elle reste ensuite abattue sans dormir.

A 6 h. 1/2, la température atteignait 40°1. Le gonflement des paupières supérieures et inférieures est maintenant très marqué. La malade de plus en plus abattue hostile à tout examen.

A partir de 9 heures, véritable état subcomateux.

Le médecin est appelé à 9 h. 1/2, ordonne le transfert immédiat à l'hôpital avec le diagnostic de sinusite aiguë compliquée.

Le 5 mars. La malade est vue le samedi 5 mars à la consultation.

La température est à 40°, la malade est très abattue mais répondant aux questions. A l'examen on voit un œdème palpébral supérieur et inférieur gauche avec rougeur, exophtalmie, œil peu mobile, pus dans le méat moyen, la nuque est souple. On prescrit 3 gr. de para-amino-phényl-sulfamide sous forme de comprimer de néo-coccyll à prendre per os à continuer les jours suivants.

Le 6 mars, dimanche. La sœur de service note un certain degré de raideur de la nuque lorsqu'elle fait boire la malade. Celle-ci semble plus obnubilée, comprend les questions posées, mais y répond avec difficultés.

Le lundi 7 mars. L'examen clinique révèle l'existence d'une raideur marquée de la nuque et de la colonne vertébrale, un syndrome pyramidal bilatéral et d'une aphasie. Il n'y a pas de vomissements. La malade est vue par M. le Docteur SCHAEFFER, chef du service de neurologie de l'hôpital.

Une P. L. est pratiquée.

On retire un liquide louche hypertendu — on injecte 15 cc. de la solution de p. amino-phényl-sulfamide à 0,85 %.

L'examen du liquide précise :

720 éléments par mm³ :

75 Polynucléaires %.

15 Lymphocytes %.

10 Cellules conjonctives %.

Pas de germes à l'examen direct.

L'intervention est immédiatement décidée et pratiquée par le Docteur GIRARD.

Trépanation du sinus frontal gauche :

— Résection de la table externe et du plancher.

— Ouverture exploratrice de la table interne. On trouve une méninge saine.

— Résection de l'ethmoïde par trépanation de la paroi nasale externe. Mèches.

Outre des 0,15 cgr. de Sulfamide réinjectés par P. L., il est prescrit per os 5 gr. de p. amino-phényl-sulfamide à continuer les jours suivants.

Le soir de l'intervention, la malade présente un frisson.

Le 8 mars. La température est à 40°.

L'état général reste mauvais.

Les signes méningés persistent. L'obnubilation est profonde. Un examen du fond d'œil est pratiqué : stase papillaire (nous n'en avons pas le compte rendu).

Le 9 mars. Apparition de cyanose des lèvres et des extrémités, qui persistera les jours suivants.

La température s'abaisse à 38°. L'obnubilation est moins marquée.

L'examen du fond d'œil montre une diminution de la stase papillaire.

Le soir du 9, la malade commence à comprendre. Le 10, elle répond pour la première fois. Le 11, elle peut énoncer une phrase complète. Le 12, il n'y a plus d'aphasie.

Des P. L. sont pratiquées quotidiennement avec réinjection de 0,20 cc. de la solution à 0,85 % de p. amino-phényl-sulfamide.

La thérapeutique associée de 5 gr. per os de p. amino-phényl-sulfamide est continuée.

Les résultats des P. L. sont les suivants :

Le 9 mars, 176 éléments par mm³ :

74 Polynucléaires %.

16 Lymphocytes %.

10 Cellules conjonctives %.

1,50 d'albumine.

Le 10 mars, 119 éléments par mm³ :

70 Polynucléaires %.

22 Lymphocytes %.

8 Cellules conjonctives %.

Le 12 mars, 21 éléments par mm³ :

44 Polynucléaires %.

50 Lymphocytes %.

6 cellules conjonctives %.

0,70 d'albumine.

Le 12 mars. Aggravation des S. généraux, sans frissons.

La température s'élève à 38°5 pour atteindre 39° le 13 mars en même temps que le taux des urines s'abaisse à 900 cc.

On constate un peu de bronchite.

La cyanose persiste.

Les ponctions lombaires sont pratiquées chaque jour avec réinjection de p. amino-phényl-sulfamide.

Le 13 mars, 21 éléments par mm³ :

44 Polynucléaires %.

50 Lymphocytes %.

6 Cellules conjonctives %.

0,70 d'albumine.

Le 14 mars. Il se produit une véritable crise urinaire à 1600 cc. En même temps que disparaît la cyanose; mais la température se maintient à 39°.

La ponction lombaire du 14, 13 éléments par mm³ :

31 Polynucléaires %

56 Lymphocytes %.

13 Cellules conjonctives %.

1,30 d'albumine.

La ponction lombaire du 15, 11 éléments par mm³ :

21 Polynucléaires %.

59 Lymphocytes %.

20 Cellules conjonctives %.

2,10 d'albumine.

Le 16 mars. A partir du 16 mars, la température devient oscillante. On cesse les injections intrarachidiennes de sulfamide. On continue l'ingestion per os de 4 grammes de p. amino-phényl-sulfamide.

Le 18 mars. Le Docteur ABONNEAU trouve des signes de bronchite et de défaillance cardiaque. Il prescrit 10 gouttes de Digitaline. La thérapeutique devant être continuée à la dose de 5 gouttes quotidiennement les jours suivants.

Une numération globulaire et une formule leucocytaire sont pratiquées qui donnent :

par mm ³	Hémoglobine	50 %
—	Globules rouges	2.900.000
—	Globules blancs	8.600

Devant cette anémie intense on cesse toute chimiothérapie per os par le p. amino-phényl-sulfamide.

Les 19 et 20 mars, la température reste oscillante.

Les jours suivants. Elle présente un lysis descendant, pour atteindre 36°8 le 25 mars.

La malade se lève depuis le 26.

L'évolution de la plaie chirurgicale est normale, mais le sinus maxil-

laire continuant de suppurer malgré les lavages, est à son tour trépané.

En conclusion : Sinusite fronto-ethmodo-maxillaire gauche grippal. Méningite puriforme aseptique avec œdème cérébral probable.

Trépanation ethmodo-frontal, puis maxillaire en un deuxième temps. Thérapeutique chimique.

67 gr. de p. amino-phényl-sulfamide en 13 jours et 155 cc. de solution à 0,85 % de l'Institut Pasteur en injection intrarachidienne, soit 1 gr. 31 de p. amino-phényl-sulfamide.

OBSERVATION 2 (inédite).

(Docteurs C. HUBERT, R. PERTUS).

Eugène C..., 14 ans.

Entré le 2 avril 1938 dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph pour otite moyenne aiguë droite.

L'interrogatoire précise que l'enfant pensionnaire dans une école a présenté la semaine précédente un coryza aigu.

Dans la nuit du 31 mars au 1^{er} avril il a été réveillé par une otalgie droite. Il avait été opéré pour mastoïdite de ce côté à l'âge de 6 ans .

Le 2 avril. Examiné à la consultation. Pas de température. A droite tympan rouge avec gonflement de la région mastoïdienne (côté opéré autrefois). Une paracentèse est pratiquée. Le soir la température atteint 39°8.

L'enfant est ramené le 3 avril dimanche, et sur demande des parents est hospitalisé.

La température est à 37°6 le matin et 37°8 le soir.

Le 4 avril. 36°8 le matin, mais l'ancienne plaie mastoïdienne apparaît gonflée et douloureuse, le tympan infiltré, l'écoulement peu abondant. Une nouvelle paracentèse est pratiquée. Des compresses chaudes rétro-auriculaires sont prescrites.

Pas de température les jours suivants. Mais le 9 devant la persistance du gonflement au niveau de l'ancienne plaie mastoïdienne, l'incision de Wilde est décidée pour le lendemain. Les jours suivants amélioration.

L'enfant doit quitter le 13 avril l'Hôpital, mais dans la nuit du 13 au 14, il se plaint de l'oreille gauche.

Le 14 avril. Pas de température. Le tympan gauche est bombé. Paracentèse donnant issue à du pus.

Le 15 avril. L'enfant va bien, est apyrétique, se lève.

Le 17 avril. Il se plaint d'un mal de tête généralisé et demande à rester coucher. La température le soir est à 37°9.

Le 18 avril. La température est à 36°8 le matin, 39°2 le soir. La céphalée persiste à gauche, l'enfant dort mal.

A l'examen le tympan est rosé, la perforation large, l'écoulement sanglant de moyenne abondance. Il n'y a pas de douleur provoquée; l'enfant entend la voix chuchotée.

Le 19 avril. 37° le matin, 39° le soir. Le Docteur MEURIN, interne de M. le docteur COCHEZ (service de médecine générale) ne trouve rien qui puisse expliquer ces oscillations fébriles.

Aucun signe fonctionnel en dehors de la céphalée qui reste franchement occipitale.

Le 20 avril, l'état persiste sans modification. Température à 37°2 le matin et 39°4 le soir.

La céphalée est continue. L'enfant sommeille dans la journée, mais a de l'insomnie la nuit. Pas de vomissement.

A l'examen otoscopique pas de modifications, aucune douleur provoquée, ni signe de réaction mastoïdienne.

Le 24 avril. M. le Docteur HUBERT ne trouve aucun signe mastoïdien pouvant expliquer la céphalée et la température.

Il décide de faire une paracentèse, et si la température persiste d'intervenir le lendemain.

Le soir, température à 39°4.

Le 22 avril. Température le matin à 40°2, l'enfant est raide dans son lit, présentant des nausées, mais gardant sa connaissance.

L'examen pratiqué montre un syndrome clinique méningé sans aucune réaction clinique de mastoïdite.

Le tympan est toujours rosé, l'écoulement léger. Le Weber latéralisé à gauche.

Une P. L. pratiquée retire un liquide trouble. Le Laboratoire répond : 1392 éléments par mm³ presque tous polynucléaires. Pas de germes à l'examen direct.

La culture sera stérile après 24 heures. B. K. négatifs.

Avant même d'avoir les résultats du laboratoire, avant l'existence du syndrome méningé et la présence de liquide céphalo-rachidien trouble, il est injecté immédiatement 0,10 cc. de la solution à 0,85 de p-amino-phénylsulfamide préparé par l'Institut Pasteur.

L'intervention est pratiquée (D^r GIRARD) :

« Mastoïdectomie élargie. Très peu de lésions sauf dans l'antre et l'aditus.

Dénudation de la dure-mère au niveau du toit de l'antre, de l'aditus et de la partie postérieure de la caisse.

Dénudation large du sinus qui apparaît sain ».

Il est prescrit l'administration per os de 4 grammes de p-amino-phénylsulfamide à prendre en 4 fois. Thérapeutique qui sera continuée les jours suivants.

Le soir température à 39°2, pouls à 120.

Le 23 la température est à 37°2 le matin, pouls à 80, et 38°8 le soir, pouls à 110.

Le malade est toujours raide, se plaignant de la tête, n'a pas vomi.

A la P. L. 260 éléments par mm³.

Polynucléaires	60 %
Lymphocytes	30 %
Cellules conjonctives	10 %

Eléments bien conservés.

Albumine 1 gr. 20.

Pas de germe à l'examen directe, culture stérile après 24 heures.

Il est réinjecté 12 cc. de sulfamide.

La thérapeutique est continuée par voie buccale.

Le 24 avril. Température à 38°4 le matin et 38°6 le soir.

Examen du liquide C. R., liquide légèrement trouble.

340 éléments par mm³ soit 51 % de polynucléaires, 27 % de lymphocytes, 22 % de cellules conjonctives : Albumine 1,40.

Pas de germe à l'examen directe. Culture stérile après 24 h.

Le 25 avril. Température à 38°1 le matin et 37°6 le soir. Examen du liquide céphalo-rachidien : 528 éléments par mm³ dont 78 % de polynucléaires, 20 % de lymphocytes, 2 % de cellules conjonctives, Albumine 1,20. Pas de germe à l'examen directe. Culture stérile après 24 heures.

Le 26 avril. Température 38°4 le matin et 37°6 le soir. Examen du L. C. R., 110 éléments par mm³ dont : 51 % de polynucléaires, 42 % de lymphocytes, 7 % de cellules conjonctives

Une numération globulaire montre :

2.970.000 globules rouges, 9.400 globules blancs dont : 76 % de polynucléaires, 70 % et éosinophiles 6 %, 24 % de monocytes 5 %, mononucléaires moyens 13 %, lymphocytes 4 %.

Conclusion : forte anémie avec polynucléose légère et éosinophilie. Depuis le 27 la raideur de la nuque a disparue.

On cesse les injections intrarachidiennes de 1162 F. à partir du 28 avril. Les doses de 1162 F. par voie buccale sont ramenées à 3 gr. jusqu'au 4 mai, puis à 1 gr. pendant 8 jours.

Le 30 avril examen du L. C. R. montre 18 éléments par mm³, quelques rares polynucléaires considéré comme guéri.

Le 4 mai. L'enfant a dû être hospitalisé le 4 mai dans le service de chirurgie du Docteur Huc pour appendicectomie. L'intervention a été bien supportée.

OBSERVATION 5 (inédite).

(Docteurs J. FERRAND, J. SOULA, R. DEVERNOIX).

Françoise P., 13 ans.

Entrée à l'Hôpital Saint-Joseph, dans le Service du Docteur FERRAND, pavillon des contagieux, le 31 mars 1938, présentant un syndrome infectieux grave avec température à 39° et état de tumphos accentué.

A son entrée, l'enfant est examiné par M. SOULA, interne du service.

Enfant prostrée, langue rouge, rougeur diffuse et ulcération du rhinopharynx.

La rate dépassant de 3 travers de doigt le rebord costal, pas de taches rosées. Tachycardie avec assourdissement des bruits du cœur et tendance à l'embryocardie. Il n'a pas été pratiqué d'examen oto-rhinolaryngologique.

Devant cet état, une hémoculture est effectuée. L'interrogatoire des parents permet de rétablir la courbe thermique à partir du 28 février 1938. Ascension fébrile progressive, et de connaître le début très grave de l'affection avec prédominance de la rhinopharyngite. Il n'y a pas eu de frissons.

L'enfant aurait présenté précédemment une otalgie gauche et une surdité relative de ce côté.

A la suite de ce premier examen on institue un traitement par :

Uroformine per os, 1 gr.

Adrénaline XXX.

Traitement à continuer les jours suivants.

Le 31 mars. Température à 39°, pouls à 110 le matin. 39° le soir, sans élément fonctionnel nouveau. Pas de diarrhée, mais légère constipation nécessitant un lavement évacuateur. Urine à 750 cc. Etat de tumphos moins accentué.

Le 1^{er} avril. Température à 39° le matin et 41° le soir; pouls 130; urine à 400 cc.

Le 2 avril. Température à 38° le matin qui atteindra 41° le soir, pouls à 110; urine 500 cc. La poussée fébrile du soir s'accompagne d'un frisson intense.

Le résultat de l'hémoculture est connu : Streptocoque hémolytique.

On injecte le matin, 5 cc. de soluseptazine.

Il est prescrit à partir du soir, 4 grammes de p. amino-phényl-sulfamide à prendre en 4 fois à raison de 2 comprimés de 0,50 de néococyl chaque fois.

Le 3 avril. L'enfant se plaint d'une otalgie pulsatile. La température est 38° le matin, 39°2 le soir, pouls 100; urine 750 cc. L'enfant est moins abattue, mais il existe un syndrome clinique méningé avec raideur de la nuque, Kernig et vomissements.

On fait un examen O. R. L. On trouve à gauche le tympan rouge et bombé, la pointe de la mastoïde est douloureuse au palper. Une paracentèse donne issue à de la sérosité louche.

Le 4 avril. Température 37°6 le matin, 38° le soir, pouls 100. Écoulement d'oreille : pus mêlé de sang, tympan rouge, large perforation bon drainage. L'enfant est abattue. La raideur de la nuque persiste isolée. Il n'y a pas eu de vomissement, la rate ne dépasse plus que d'un travers de doigt le rebord costal. Les bruits du cœur ne sont pas modifiés, mais il apparaît un certain degré de cyanose des lèvres et des extrémités.

Les urines restent colorées, mais relativement peu abondantes, 600 cc.

La cyanose étant considérée comme d'origine médicamenteuse. La dose de sulfamide est abaissée à 3 gr., dose qui sera continuée les jours suivants.

Le 5 avril. Température à 37°4 le matin, pouls à 90, urines 500 cc. L'état général est meilleur, la nuque est souple, mais à l'examen otoscopique le tympan apparaît très bombé au niveau du shrapnell. Une paracentèse pratiquée donne issue à 2 ou 3 gouttes de pus franc. Le soir, la température es t à 38°6.

Le 6 avril. L'enfant est très pâle et très abattue, n'a pas eu de frisson.

Température 38°4 le matin, 38°6 le soir, pouls 110, urines 700 cc.

Le tympan est infiltré, mais le drainage est bon : avec écoulement abondant de pus franc. Mais il existe une douleur marquée au palper de la région antrale et de la pointe.

Devant cette réaction, il est prescrit à nouveau 4 gr. de sulfamide.

Le 7 avril. Température à 39°6 le matin, 39°4 le soir, pouls 110. La mastoïde est très douloureuse au palper, mais le tympan largement perforé permet un bon drainage.

La malade étant en observation et étant traitée médicalement par la chimiothérapie, on décide d'attendre le lendemain pour intervenir, et cela si les symptômes généraux persistent encore.

Le 8 avril. La température est à 38°6 pouls à 100. Il se produit une nouvelle crise urinaire à 1.000 cc. L'enfant se sent mieux, la douleur mastoïdienne reste marquée, plutôt plus étendue en arrière, mais devant l'amélioration des symptômes généraux on décide l'abstention provisoire.

Les 9 et 10 avril. La température oscille entre 38° et 39° sans frisson, le pouls est aux environs de 110. Les urines se maintiennent aux environs de 1.000 cc.

La douleur au niveau de l'antré mastoïdien a disparu, mais persiste encore à la pointe. La voix chuchotée n'est pas entendue. L'écoulement franchement purulent est moins abondant.

Du 11 au 15 avril. La température descend en lysis pour atteindre

36°8 le 15 au matin. A cette date, les symptômes mastoïdiens ont disparu. Le tympan est presque normal, l'écoulement très minime, mais la surdité reste marquée.

On abaisse à 2 grammes par jour la thérapeutique sulfamidée. Les jours suivants, la fièvre a disparu. L'enfant soumise à l'extrait hépatique en raison de sa pâleur, depuis le 4, reprend des forces.

Le 18 avril on cesse toute thérapeutique.

Il n'a pas été pratiqué de numération globulaire.

Il a été prescrit :

4 gr. les 2 et 3 mars	8 gr.
3 gr. les 4 et 5 mars	6 gr.
4 gr. du 6 mars au 13 mars	32 gr.
2 gr. du 14 mars au 17 mars	8 gr.
	54 gr.

OBSERVATION 4 (inédite).

(Docteurs C. HUBERT, R. PERTUS).

Raymonde R..., 16 ans. Venue à la consultation O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph, service du Docteur HUBERT, est gardée en observation dans le service avec le diagnostic d'otite moyenne aiguë gauche, le 4 mars 1938.

L'interrogation précise l'existence d'un syndrome grippal en février 1938, avec une poussée d'otalgie violente le 27 février.

Le 28 février, l'otalgie persiste et s'accompagne d'insomnie. Au matin du 1^{er} mars il existe un écoulement d'oreille, pus mêlé de sang à gauche. La température, prise pour la première fois est : 37°8.

Le 1^{er} mars. L'écoulement est très abondant, la température est à 38°.

Le 2 mars. La malade est conduite à la consultation O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph.

A l'examen : Le tympan est rouge et infiltré. Il existe une perforation postérieure petite et pulsatile. La palpation de la pointe de la mastoïde est douloureuse. La malade a l'aspect fatigué.

Une paracentèse est pratiquée.

Il est demandé à la malade de revenir le lendemain pour être gardée le cas échéant en observation.

Le 3 mars. La malade n e vient pas à l'Hôpital.

Le 4 mars. La malade fatiguée et souffrant de son oreille décide de consulter à nouveau. Elle est admise au pavillon Saint-Vincent.

La température est à 37° le matin, atteint 38°6 le soir. Le tympan est infiltré et rouge. Il existe une large perforation non pulsatile et un écoulement de pus franc de moyenne abondance.

Il existe une douleur provoquée au palper dans la région de la pointe et de l'antre de la mastoïde.

Il est prescrit l'ingestion per os de 3 grammes de neo-coccyll par jour à prendre en 6 fois à raison d'1 comprimé toutes les 2 heures dans la journée.

Cette thérapeutique sera continuée les jours suivants.

Le 5 mars. La température est à 37°6 le matin et 38°2 le soir.

Le 6 mars, à 37°2 le matin et 37°8 le soir.

Le 7 mars, à 37° le matin et 37°6 le soir.

Le 8 mars, à 37° le matin et 37° le soir.

En même temps que s'abaisse la température, l'état s'est amélioré. La malade se sent absolument normale, les symptômes locaux ont rétrocedé, le tympan rose pâle est très légèrement infiltré, l'écoulement du pus a cessé, la douleur de la pointe de la mastoïde ont disparu.

Le 10 mars. La température est 38°6 le soir, atteint 40°6 le matin du 11 mars et 40° le soir — se maintient à 40°4 le 13 au soir, baisse le 13 mars à 38°6 le matin et 39°2 le soir pour descendre à 37° le 14 mars au matin. Malgré cette température, la malade ne se sent pas fatiguée, a bon appétit et bon aspect. Elle est suivie chaque jour par le Docteur HUBERT qui ne trouve pas de modification des symptômes auriculaires.

Le 15 mars au matin, sans aucun signe fonctionnel, la température monte à 40°. Malgré l'absence de nouveaux symptômes auriculaires, Monsieur le Docteur HUBERT pratique une nouvelle paracentèse.

Monsieur le Docteur RENDU, médecin de l'Hôpital Saint-Joseph est appelé en consultation, trouve un souffle... rhumatismal, et prescrit 4 grammes de salicylate de soude par jour à continuer les jours suivants.

La thérapeutique sulfamidée qui avait été continue jusqu'alors est provisoirement suspendue.

Le soir du 15 mars, la température est à 38°6.

Le 16 mars, 37°6 le matin et 37° le soir.

Le 17 mars, 36°4 le matin et 37°6 le soir.

La malade ne se plaint d'aucun trouble. Les symptômes auriculaires ont complètement rétrocedé.

Le 18 mars. La température est à 38°8 le matin et 40°6 le soir.

La malade ne se plaint toujours d'aucun trouble, n'a pas de frisson. Cette absence d'autre signe contraste avec l'ascension thermique à 40°6.

Le 19 mars. La température est à 37° le matin et 38°8 le soir. Cette oscillation ne s'accompagne d'aucun frisson ni signe fonctionnel d'aucune sorte.

Il est demandé une hémoculture.

Celle-ci est pratiquée le 20 au matin si la température est à 39°6.

La réponse du laboratoire : « Streptocoque hémolytique ».

Le 20 mars au soir 38°6.

Le 1 mars, 37° le matin.

Devant les résultats de l'examen du Laboratoire et l'allure oscillante de la température, malgré l'absence de tout signe fonctionnel et de tout symptômes auriculaires actuels, M. le Docteur HUBERT décide d'intervenir en raison de l'otite moyenne aiguë gauche de la semaine précédente : Le protocole opératoire est le suivant.

Otite moyenne suppurée datant de un mois 1/2. T. en clocher. Petit écoulement, pas de signes locaux de mastoïdite, mais hémoculture positive : streptocoque hémolytique.

Lésions diffuses en particulier cellules sous-sinusiennes et inter-sinuso faciales remplies de pus. Sinus dénudé de parti pris sur 1 cc. sinus sain.

Le soir de l'intervention, température à 40°4.

Le 22 mars. Température à 38°2 le matin, 38°6 le soir. Absence de frisson et de signes fonctionnels.

Le 23 mars. Température à 38°6 le matin, mais le Docteur RENDU appelé en consultation retrouve le souffle cardiaque et ordonne 4 gr. de salicylate à prendre quotidiennement. A partir de ce jour on reprend en même temps la thérapeutique par le p. amino-phényl-sulfamide à raison de 2 gr. per os chaque jour.

Le 24 mars. Température 37°6 le matin et le soir. La plaie à bon aspect au pansement.

Le 25 mars. Température à 37°2 le matin et 37°3 le soir.

Le 26 mars. Température à 37°6 le matin et 38°2 le soir.

Devant cette poussée fébrile que n'explique aucun symptôme otitique, on demande l'examen du Docteur RENDU, qui ne retrouve plus le souffle déjà trouvé.

On suspend la médication salicylée. On continue la médication sulfamidée seule à raison de 2 gr. par jour de p. amino-phényl-sulfamide. Depuis, le 26 mars la température se maintient aux environs de 37°.

La malade se lève le 5 avril.

A partir du 5 avril, on ne donne plus que 1 gramme par jour de sulfamide.

Le 9 avril, toute thérapeutique sulfamidée est suspendue. Guérison.

Au total il a été donné :

6 gr. par jour de p. amino-phényl-sufamide du 4 au 14 mars pendant 10 jours	60 gr.
4 gr. par jour de salicylate du 15 au 20 mars, soit	20 gr.
4 gr. par jour de salicylate du 23 au 27 mars, soit	20 gr.
2 gr. par jour de sulfamide du 23 au 4 avril, soit 13 j.	26 gr.
1 gr. par jour de sulfamide du 5 au 8 avril, soit	4 gr.

OBSERVATION 3 (inédite).

(Docteurs C. HUBERT et R. PERTUS).

Monique D..., âgée de 5 ans.

Entrée le 4 février 1938 dans le service de M. le Docteur HUBERT à l'Hôpital Saint-Joseph pour septicémie otitique.

L'interrogatoire des parents permet de préciser ses antécédents.

Elle a présenté le 20 décembre 1937 une rougeole suivie d'otite moyenne aiguë droite.

A la suite d'une poussée fébrile 40°, elle est amenée à la consultation de médecine infantile de l'Hôpital Saint-Joseph le 28 janvier 1938.

Elle est revue le 30 janvier où une paracentèse est pratiquée.

Elle est admise au pavillon Saint-Jean le 31 janvier.

Elle y présente des vomissements, de la céphalée et surtout, une température oscillant entre 37°4 et 40° sans frissons.

La paracentèse n'a donné que peu d'écoulement.

Le 3 février, elle présente un frisson : une hémoculture révèle la présence de streptocoque hémolytique.

Le passage de l'enfant dans le service de M. le Docteur HUBERT est décidé.

Le 4 février devant cette otite datant de 4 semaines; cette température en clocher accompagnée de frissons; cette hémoculture est positive.

Une mastoïdectomie droite est pratiquée.

On trouve le sinus dénudé en partie spontanément dans toute la mastoïde. Sa paroi est épaisse, une ponction veineuse est pratiquée (culture streptocoque hémolytique) méchage de la plaie.

Il est ordonné pour ce jour et les suivants : 4 comprimés de Néo-Coccyd de 0 gr. 50.

Du 4 au 12 février. La température se maintient autour de 38° sans crochet. L'enfant reste très fatigué, pâle, abattue, pas de frissons. Associé à la chimiothérapie il est prescrit deux ampoules par jour d'Hépatrol buvable.

A partir du 12 février. L'amélioration générale est rapide, la plaie mastoïdienne tend à se fermer rapidement.

Mais la température se maintient aux environs de 38°.

Le 18 février. On cesse toute thérapeutique médicale. L'enfant se lève et joue normalement.

Elle présente 3 poussées fébriles à 38° les 25 février, 5 et 11 mars.

En conclusion :

Septicémie d'origine otitique à streptocoque hémolytique.

Mastoïdectomie droite avec dénudation du sinus.

Administration de 28 grammes de p-amino-phénylsulfamide per os en 14 jours.

Guérison, mais 3 poussées fébriles à 38° sont survenues 28 jours après l'intervention.

OBSERVATION 6 (inédite).

(Docteurs C. HUBERT et A. THOMAS).

Micheline P..., née le 24 décembre 1929.

Transférée le 30 janvier 1938 dans le service du Docteur DEGLOS au service du Docteur HUBERT à l'Hôpital Saint-Joseph.

Elle a été admise dans le service de M. le Docteur DEGLOS le 23 janvier 1938 pour crises convulsives.

Elle a présenté précédemment :

Des convulsions en 1934, une otite en décembre 1937 qui font interrompre sa classe. Elle recommence l'école le 11 janvier 1938. Elle y présente le 14 janvier une convulsion uniquement gauche, on la ramène chez elle en état de syncope.

Elle a présenté ce matin 23 janvier, jour de l'entrée à l'Hôpital une crise convulsive de 3 heures environ, accompagnée de vomissements en jet.

A l'arrivée à l'Hôpital la crise est terminée, l'enfant est prostrée, la température à 36°4.

Un examen otoscopique montre un tympan un peu infiltré et un écoulement minime. Aucune réaction clinique mastoïdienne.

A partir du 24 janvier il est donné 4 comprimés de Rodilone, per os et par jour, thérapeutique qui sera continuée jusqu'au 28 janvier.

Le 26 janvier. Une paracentèse est pratiquée qui donne bien un écoulement peu abondant.

Le 27. La température se maintient autour de 37°. Une nouvelle paracentèse est pratiquée.

Le 28 janvier. L'examen neurologique révèle une hypotonie légère du membre supérieur.

La température s'élève à 38°8 avec aggravation de l'état général et apparition de délire.

L'examen otologique ne montre aucune réaction clinique appréciable de la mastoïde.

L'examen neurologique : un syndrome d'hypertension crânienne.

On pratique une ponction lombaire qui montre : liquide hypertendu. 46 éléments, tous lymphocytes, 1 gr. 20 d'albumine.

Le Docteur MÉRIGOT de Treigny fait un examen de fond d'œil et conclue par « stase papillaire réelle mais assez légère ».

M. le Docteur THOMAS envisage la possibilité d'une tumeur cérébrale.

Le 30 janvier 1938. L'enfant est transférée dans le service de M. le Docteur HUBERT.

Devant les antécédents, la syndrome d'hypertension intracranienne avec stase papillaire. Les 2 crises d'éclampsie B. S. gauche, l'évidement pétromastoïdien est décidé, avec l'avis du Docteur A. THOMAS, en vue de rechercher si une lésion osseuse n'aurait pas vers l'endocrâne.

On trouve : l'os un peu gris diploïque sans pus ni bourgeons charnus. Peut être un bourgeon dans l'aditus : on découvre la dure-mère cérébrale au niveau du toit de l'antre de l'aditus de la caisse.

Dure-mère peut être légèrement épaisse au-dessus de l'aditus, mais non tendue.

L'enfant vomit le lendemain de l'intervention, 31 janvier et le 1^{er} février. Puis présente une amélioration sensible et rapide.

M. le Docteur THOMAS constate la persistance de syndrome d'hypertension intracranienne.

M. le Docteur MÉRIGOT DE TREIGNY fait le 3 février un examen de fond d'œil et constate la persistance de la stase papillaire.

A partir du 2, il est prescrit 2 grammes de néo-coccyll per os thérapeutique continuée les jours suivants.

Le Samedi 5 février.

La P. L. montre : un liquide clair.

278 éléments par mm³ presque tous lymphocytes, rares cellules conjonctives.

Albumine 140.

Albumine 140.

Culture stérile.

Pas de germe à l'examen direct.

B.. K.

Il est fait en outre une numération globulaire en vue de rechercher une hyperleucocytose possible (et l'examen révèle : hémoglobine 90 %. Globules rouges 4.380.000. Globules blancs 12.400 (Polynucléaires neutrophiles 64. Polynucléaires éosinophiles 1 : soit 65 %). Monocytes 5. Mononucléaires 23. Lymphocytes 7, soit 39 %), soit légère anémie avec légère leucocytose. Cliniquement la sœur du service remarque que l'enfant est abattue dans l'après-midi.

Le 6 février, l'enfant est dans un état de torpeur étendue sur le dos, des troubles sphinctériens. Température à 37°6. Pouls à 120. On ne peut ni la faire boire, ni la faire réagir aux excitations. Monsieur le Docteur THOMAS trouve une hémiplégie gauche. Il conclut à la possibilité de 2 diagnostics : Tumeur cérébrale ou abcès du cerveau.

L'enfant, présentant une hyperleucocytose sanguine témoin d'un état infectieux et un syndrome d'excitation cérébrale siégeant précisément du côté opposé de l'oreille malade, on décide de réintervenir en vue de rechercher un abcès du cerveau.

La dure-mère est dénudée extensivement au-dessus de la caisse. Une ponction est faite en direction de la scissure de Rolando. Après avoir traversé deux centimètres de substance cérébrale, on aspire à la seringue la valeur de deux tubes à essai de pus. Une sonde cannelée remplace l'aiguille et il est placé un drain conique enfoncé de 4 cm. environ dans la substance cérébrale. Le pus prélevé pour examen montre : globules de pus altérés, nombreuses chainettes de streptocoques.

Le 7 février la température monte à 38°2. Le pouls est à 140. Le malade est dans un état voisin du coma avec troubles sphinctériens et constipation. Du pus s'écoule par le drain cérébral. Devant les résultats de l'examen bactériologique, il est prescrit 2 gr. 50 de p-aminophénylsulfamide à prendre par voie buccale, dose devant être continuée quotidiennement jusqu'au 24 février.

Le 8 février. La température oscille autour de 37°4, le pouls reste à 130. L'état général s'améliore légèrement, les troubles sphinctériens disparaissent.

Le 9 et 10 février. Le malade sort du coma. Le Docteur THOMAS qui avait pratiqué plusieurs examens neurologiques, la trouve améliorée, et constate une diminution de l'hémiplégie gauche.

Le 11 février et les 3 jours suivants, il n'y a plus de pus à l'orifice du drain cérébral. La température reste stationnaire à 37°5, mais le pouls demeure à 120.

Le 14 février. Il s'écoule de nouveau du liquide au niveau du drain cérébral : Liquide louche légèrement noirâtre qui est envoyé au laboratoire pour recherche des anaérobies : examen négatif.

Le 16 février. L'enfant est bien éveillé.

Le drain ne donne pas de pus.

L'hémiplégie a presque disparu, seule persiste l'hypotonie du bras gauche, l'appétit est excellent.

A partir du 24. L'enfant se remet à lire, puis les jours suivants s'intéresse à la classe où elle se rendait de coutume.

Le 7 mars. L'enfant se lève et joue avec les autres petits convalescents du service.

Le 10 mars. L'examen du fond de l'œil montre la disparition de la stase papillaire.

Le 21 mars. Poussée fébrile à 39°, en même temps que présence du pus au niveau des mèches qui ont remplacé le drain cérébral.

Le 22 mars. La température retombe à 37°.

Fait important, le pouls s'est maintenu entre 110 et 130.

Le 24 mars on ne donne plus que 1 gramme de 1162 F. per os quotidiennement.

Le 26 mars, l'enfant se plaint de céphalée et présente des vomissements. Elle est de nouveau remise au lit. Le pansement ne montre rien d'anormal au niveau de la plaie mastoïdienne.

Le 27 et 28 mars. Nouveaux vomissements. M. THOMAS retrouve à l'examen direct un certain degré d'hypotonie gauche qui avait été observée au début et qui avait ensuite disparue.

L'enfant se lève bientôt de nouveau et quitte l'hôpital le 18 avril.

Conclusion :

Evidement pétromastoïdien avec drainage d'un abcès du lobe temporo-spténoïdal droit.

Il a été administré par voie buccale.

24 comprimés de Rodilone à savoir : 4 comprimés par jour du 23 au 29 février soit 6 jours.

75 grammes de p.-amino-phénylsulfamide 1162 F. à savoir.

2 grammes par jour du 2 au 6 mars.

2 gr. 50 par jour du 7 mars au 24 mars.

1 gr. par jour du 25 mars au 11 avril.

OBSERVATION 7 Inédite (personnelle).

Henri D..., 7 mois.

Entré le 22 avril 1938 à l'Hôpital Saint-Joseph de Paris dans le service de M. le Docteur FERRAND, Pavillon des Contagieux, pour mastoïdite droite extériorisée survenue au 5^e jour d'une rougeole.

L'enfant a été vu le 20 avril 1938 par nous, en remplacement du Docteur LONGRAYE, spécialiste O. R. L. et sur la demande du Docteur RAMEAUX.

Rougeole datant de 5 jours, écoulement purulent spontané de l'oreille droite. Température à 40°4.

L'enfant présentait à droite une otite moyenne aiguë suppurée avec petite perforation spontanée, tympan rouge et bombé. A gauche : une otite congestive légère.

La température est à 40°6. Il n'y a pas de signes fonctionnels d'alarme. L'état général est bon en dehors de la poussée thermique. Paracentèse bilatérale.

Le 21 avril au soir, nous sommes appelés d'urgence pour gonflement de la région zigomatique droite, ayant débuté le matin. La température est à 40°6. Il n'y a pas de signes fonctionnels, ni diarrhée, ni vomissements. L'enfant a dormi.

Le pavillon de l'oreille apparaît, à sa partie supérieure, décollé vers le bas. La région zigomatique et temporale est œdémateuse, gardant le godet par pression du doigt. Le tympan à droite est rouge vif, non bombant; la perforation provoquée est large non pulsatile; l'écoulement surtout sanglant a été très peu abondant. L'oreille gauche n'a pas coulé.

L'on pense à une mastoïdite zigomatique extériorisée à opérer.

Par suite de difficultés matérielles, l'enfant ne peut entrer le soir même à l'Hôpital, mais le lendemain matin 22 avril seulement, dans le service du Docteur FERRAND, pavillon des contagieux de l'Hôpital Saint-Joseph.

Le matin du 22 avril, la température est à 40°8. L'enfant n'a pas dormi, pour la première fois, le teint est plombé. L'état général très touché. Ni diarrhée, ni vomissement. L'enfant reste souple. L'œdème a gagné toute la région temporale.

Intervention pratiquée par nous-même aidé par le Docteur J. BARATROUX, à 10 heures, dans la salle d'opération du service. Pas d'anesthésie. En raison de l'extension zigomatique, incision rétro et sus-auriculaire qui donne issue à du pus abondant et fétide. Trépanation mastoïdienne. Pus au niveau de l'antre. La mastoïde déjà assez bien formée est congestive, mais sans lésions de nécrose. Coque sinusale intacte.

Devant le peu d'importance des lésions mastoïdiennes, mise à nu systématique des méninges amenant la découverte d'un abcès extradural abondant et étendu, et de lésions considérables de pachy-méningite avec fongosités grises, abondantes et épaisses, conduisant sur des lésions ostéitiques marquées de l'écaille temporale. Celle-ci molle et nécrosée est trépanée suivant un volet osseux de la surface d'une pièce de 2 francs environ. L'os, ni les méninges saines ne sont atteints en haut, mais elles le sont en avant, au niveau de la racine de l'anthelix du pavillon de l'oreille, et en arrière où les lésions sont moins étendues.

Méchage sans suture.

Devant la gravité de la découverte opératoire, il est prescrit 1 gr. 50 de p. amino-phényl-sulfamide à prendre per os en 6 doses fractionnées par 24 heures et 30 gouttes de la solution d'adrénaline à 1/1000.

Le soir, la température est à 39°2. La respiration courte, l'enfant pâle et choqué, mais accepte de boire.

Le 23 avril. L'état général est mauvais, l'enfant somnolent refuse le biberon. La température est à 40°4 le matin et 40° le soir.

La dose de 1 gr. 50 de sulfamide à prendre en 6 fois est continuée. Il est fait 4 cc. de sérum antigangréneux en raison de la fétidité du pus, lors de l'opération.

Il est associé une médication tonique (Huile camphrée, 30 gouttes de la solution d'adrénaline à 1/1000) qui sera continuée les jours suivants.

Le 24 avril, la température est à 39°9 le matin. Le premier pansement est effectué. Pus très fétide ayant traversé toutes les épaisseurs de coton. Dès que les mèches placées contre les méninges à nu, sont enlevées, l'enfant pâlit brusquement et se cyanose. Nous terminons rapidement le pansement et M. SOULA, interne du service, prescrit d'urgence une piqûre d'adrénaline et d'huile camphrée. La respiration devient de

plus en plus courte, les extrémités se refroidissent, l'enfant pâlit. L'état est jugé désespéré à très brève échéance et la mère qui se trouvait dans le pavillon est appelée d'extrême urgence et autorisée par exception à demeurer dans la chambre.

Au bout de 10 minutes environ, la cyanose s'atténue un peu. La respiration reste courte. L'enfant prostré et pâle semble ne pas devoir passer la journée.

Le soir, la température est à 39°5.

Il est prescrit 1 gr. de sulfamide à prendre en 3 fois, dose à continuer les jours suivants.

Le 25 avril, l'enfant est subcomateux. Température à 39° le matin, mais à 38°6 le soir. Le pansement provoque une nouvelle tendance syncopale, mais moindre que la veille. Les mêmes thérapeutiques sont continuées (toni-cardiaques et p. amino-phényl-sulfamide).

Le Laboratoire fait parvenir une réponse concernant l'examen du pus prélevé aseptiquement la veille lors du pansement. « Nombreux germes : cultures : staphylocoques. »

Le 26 avril. La température est à 38°4 le matin; 38°6 le soir. L'enfant semble moins fatigué, mais l'œdème de la région temporale a gagné extensivement toute la région frontale droite qui garde le godet à la pression digitale. La paupière supérieure est gonflée (l'œil est encore visible).

Pas de tendance syncopale au moment du pansement, mais pus encore abondant et fétide et élimination de plusieurs séquestres à la partie haute de la plaie semblant venir du pariétal, les plus gros, du volume d'une 1/2 lentille.

Le 27 avril. Température à 38°4 le matin et 38°6 le soir. L'œdème a augmenté d'étendue, atteignant la joue et le front, les paupières supérieures et inférieures que l'on ne peut déplier pour apercevoir l'œil droit; l'état général est mauvais, le teint de l'enfant est plombé mais localement la plaie qui jusqu'ici était « rôtie » se trouve véritablement transformée depuis 24 heures et apparaît bourgeonnante.

Le 28 avril. La température est à 38°4 le matin, 38°8 le soir, mais l'état général est nettement meilleur. L'enfant a bien bu et reposé, l'œdème facial est identique.

La poussée fébrile est inexpiquée, M. le Docteur FERRAND ne trouve pas de signes pulmonaires ou autres.

Le 29 avril. La température est à 37°6 le matin et 38° le soir, l'état de la plaie est toujours excellent, et l'œdème de la face a diminué, les paupières laissent voir l'œil droit.

L'oreille gauche qui n'avait pas coulé après la paracentèse du début, apparaît remplie de pus mêlé de sang. Cette otite perforée spontanément explique la poussée fébrile de la veille. Une large paracentèse est pratiquée.

Le 30 avril. La température est à 37°4 le matin et 38° le soir. L'état

général est bon. La plaie se comble à une allure particulièrement rapide. Au cours du pansement, on enlève au niveau des méninges une large membrane de sphacèle, au-dessous de laquelle, celles-ci apparaissent roses et bourgeonnantes.

Le 1^{er} mai. La température est à 37° le matin; 38°4 le soir sans autres manifestations cliniques.

L'œdème n'existe plus qu'au niveau de la région zigomatique. Mais l'oreille gauche continue à couler; une mastoïdite est à craindre.

Le 2 mai. La température est à 37° le matin; 37°4 le soir. L'oreille gauche coule toujours; écoulement sanguinolent.

Le 3 mai. L'enfant n'étant plus contagieux est passé à la crèche dans le service de M. le Docteur DEGLOS. Poids: 11 kg. 500.

Température à 37° le matin; 37°4 le soir. Devant l'existence de quelques râles de bronchite il est prescrit de l'eucalyptine en suppositoires et de la révulsion.

Le 4 mai. Pas de modification. Le sulfamide est amené à 0,75 par jour en 3 doses.

Le 5 mai. La plaie qui suppurait encore abondamment la veille, cesse de couler. La température monte à 38° le soir. L'oreille gauche suppure toujours. On craint une mastoïdite de ce côté.

Le 6 mai. Température à 38° le matin, poids 11 kg. 700, l'écoulement gauche est presque arrêté. On ouvre à droite un petit clapier purulent. A l'auscultation râles de bronchite suffisants pour expliquer la poussée fébrile.

Le 7 mai. Température à 37° le matin. L'état va s'améliorant les jours suivants. On cesse la thérapeutique sulfamidée le 12 mai.

L'enfant quitte l'hôpital le 14 mai, très pâle. Le dernier pansement a lieu le 24 mai, soit: cicatrisation complète en 1 mois environ.

Une formule sanguine a été pratiquée le 12 mai:

Hémoglobine: 75 à 80 %.

Globules rouges: 3.840.000.

Globules blancs: 7.800.

Polynucléaires neutrophiles 51

Polynucléaires éosinophiles 2 53 %

Monocytes 3

Mononucléaires 40 47 %

Lymphocytes 4

Devant cette légère avec mononucléose il est prescrit 2 cc. d'extrait hépatique (hépatrol) intra-musculaires.

OBSERVATION 8 (inédite).

(Docteurs J. LEFRANC, WOGLANSKI).

M. D..., 50 ans. Bon état général, léger éthylisme. Otite moyenne suppurée droite avec large perforation spontanée. Ecoulement de pus abondant, pas de température. Pas de douleur à la pression de mastoïde, mais douleur spontanée en griffe qui s'atténuera rapidement. Au bout de 15 jours, l'écoulement restant abondant, il est prescrit 1 gramme de p.-amino-phényl-sulfamide. Après dix jours de traitement *apparition d'un érythème prurigineux morbilliforme généralisé avec diarrhée et température à 40°*. On cesse le p.-amino-phényl-sulfamide; tout rentre dans l'ordre en deux jours.

Les jours suivants ébauche d'abaissement du conduit auditif. Devant ce signe on décide de reprendre la chimiothérapie et il est prescrit 2 grammes de p.-aminophénylsulfamide quotidien soit 7 jours après le premier essai de la chimiothérapie.

Dans la nuit qui suit l'administration du médicament, *réapparition d'un érythème prurigineux morbilliforme avec température à 40°, mais sans diarrhée*. La chimiothérapie est immédiatement interrompue.

Une mastoïdectomie sera pratiquée ultérieurement (Docteur LEFRANC) : pus sous pression à l'ouverture de l'antre : bourgeons dans l'antre). Guérison.

En conclusion : réaction à type anaphylactique après l'administration du p.-amino-phényl-sulfamide.

DEUXIEME CHAPITRE

PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Nous avons rapporté les cas ci-dessus à titre surtout documentaire n'ayant effectué à leur propos aucune recherche bibliographique.

a) D'UNE FAÇON GÉNÉRALE.

En ce qui concerne le traitement : les règles posées au chapitre précédent pour les méningites septiques restent entièrement valables et ont dans l'ensemble été appliquées. Comme pour les méningites septiques nous pensons que la chimiothérapie par le p.-amino-phényl-sulfamide doit actuellement tenir la première place dans leur thérapeutique.

En ce qui concerne leur pronostic nous n'avons pas effectué de recherches bibliographiques à leur sujet mais nous rappelons que ces cas représentent la totalité des complications otitiques et sinusales observées cette année dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris, que la chimiothérapie sulfamidée a été la seule nouveauté thérapeutique appliquée et qu'ils se sont terminés par la guérison.

b) D'UNE FAÇON PARTICULIÈRE.

Nous allons pour chacune des observations, ci-dessus rapportées, préciser en outre quelques points que l'on peut déduire des conclusions générales.

1° LES MENINGITES PURIFORMES ASEPTIQUES.

Le deuxième malade rapporté représente le cas le plus récent de méningite que nous ayons observé dans le service depuis l'emploi de la chimiothérapie sulfamidée. Le traitement chirurgical a consisté en une mastoïdectomie à la *demande des lésions*. Le traitement chirurgical des méningites septiques à streptocoques rapportés à la première partie de cette thèse avait consisté dans l'évidemment pétromastoïdien. Dans l'inconnu en effet où l'on se trouvait des possibilités thérapeutiques du 1162 F. et au rappel du pronostic classique très grave de ces méningites septiques, il avait été pratiqué des opérations très étendues, sans tenir compte des conséquences que peuvent entraîner ces interventions pour la fonction auditive. En raison de l'expérience acquise sur l'activité du p.-amino-phényl-sulfamide et les possibilités certaines de guérison qu'il offre, la nécessité de conserver la fonction auditive reprend la place qu'elle avait perdue puisqu'il ne s'agit plus d'un pronostic uniquement vital. L'intervention, limitée à la demande des lésions, effectuée pour cette méningite aseptique, 6^e cas de méningite traité cette année par la chimiothérapie *constitue l'application pratique de cette règle*.

3° LES SEPTICEMIES A STREPTOCOQUES.

Les trois cas de guérisons de septicémie à streptocoques rapportés ci-dessus présentent surtout pour nous un intérêt documentaire. Le pronostic de cette affection a été en règle favorable depuis une trentaine d'années dans le service O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris. La rapidité plus grande de leur guérison constitue néanmoins pour nous un fait nouveau.

3° L'ABCES DU CERVEAU.

Sa guérison présente en elle-même un fait intéressant, encore que quelques cas de guérison aient été obtenus durant ces

30 dernières années dans le services O. R. L. de l'Hôpital Saint-Joseph, de Paris.

Nous pensons que le point important de cette observation est l'évolution même que semble avoir donné à l'affection la chimiothérapie par le p.-amino-phényl-sulfamide.

Contrairement aux cas observés antérieurement, d'une part la malade a guéri sans que au cours de son évolution n'ait été observé à aucun moment de phénomènes d'encéphalite, et d'autre part le drainage de l'abcès cérébral habituellement difficile à maintenir a été chez le malade aussi simple que celui d'un abcès banal.

Nous attribuons à la chimiothérapie par le p-aminophényl-sulfamide ces deux améliorations notables de l'évolution.

4° L'OSTEITE DU CRANE A TYPE OSTEOMYELITIQUE.

Dans cette dernière observation il s'agissait d'une ostéite du crâne étendue et rapide (48 heures) avec abcès extradural, consécutive à une otite au quatrième jour d'une rougeole, ayant peu touché la région mastoïdienne mais atteint rapidement les os du crane par voie ecailleuse. Il n'a pas été fait de prélèvement de pus immédiat pour examen bactériologique mais des cultures de staphylocoque ont été constatées par ensemencement des mèches du premier pansement. Nous pensons donc qu'il s'agit d'une ostéite à type ostéomyélite du temporal *chez le nourrisson* telles que les décrivent les auteurs classiques (G. LAURENS). Si l'on admet ce diagnostic nous rapportons les conclusions classiques sur le pronostic. « L'ostéomyélite du temporal est presque toujours mortelle chez le nourrisson » (G. LAURENS).

Quant à la thérapeutique, cette observation permet d'isoler un fait chirurgical et un fait d'ordre médical.

Au point de vue chirurgical. — Il y a eu large exérèse de la zone osseuse malade; mais en raison de l'étendue des lésions dont on ignorait les limites supérieures la zone saine n'a volontairement pas été atteinte en haut pour ne pas choquer immédiatement un malade déjà très affaibli. La présence de séques-

tres au cours du pansement 5 jours après l'intervention traduit que reste possible l'élimination spontanée d'une partie d'os malade, à condition qu'un large drainage soit réalisé. Par contre, la zone osseuse et méningée macroscopiquement saine a été atteinte en avant, et malgré cela, l'œdème de l'hémiface droit continuera de progresser dans cette direction 8 jours après l'intervention. Il semble donc que : premièrement, l'évolution locale ne soit pas fonction de l'exérèse et que : deuxièmement, chez des malades atteints d'ostéite étendue du crâne et traités par le p-amino-phényl-sulfamide l'acte chirurgical, tout en étant le plus étendu possible, ne doive pas atteindre nécessairement en tous points les zones saines ainsi qu'il est classiquement prescrit. Nous pensons que, dans ces cas traités par la chimiothérapie, la notion d'un bon drainage l'emporte sur la notion de résection complète des lésions, et que, contrairement aux données classiques, l'on puisse actuellement dans ces cas pratiquer des interventions chirurgicales relativement économiques.

Au point de vue médical. — Il a été prescrit en 12 jours 19 grammes de p-amino-phényl-sulfamide par voie buccale et doses fractionnées chez un nourrisson de 7 mois du poids de 11 kgs 500. Le traitement d'attaque a été de 1 gr. 50 les deux premiers jours soit 0,13 cc. par kilog du poids du corps. Le troisième jour, par erreur, la dose totale quotidienne de 1 gramme a été administrée en une fois. Ces faits rendent compte de la tolérance remarquable du nourrisson au p-amino-phényl-sulfamide et nous pensons que l'on peut atteindre et dépasser notablement sans risque la dose de 0,10 cg. par kg de poids du corps recommandée habituellement chez le nourrisson par les auteurs Américains.

CONCLUSIONS

Ce travail est la résultante des faits observés cette année dans le Service O. R. L. de l'Hôpital St-Joseph.

Tous les malades ayant présenté des complications otitiques et rhinogènes graves, traités dans le Service, ont en effet guéri. Il leur a été appliqué essentiellement une thérapeutique chirurgicale et une thérapeutique médicale, nouvelle pour nous, qui a consisté dans l'utilisation du p-amino-phényl-sulfamide 1162 F.

Nous avons pensé que c'est à cette chimiothérapie par le P. aminophényl sulfamide 1162 F. seul élément nouveau du traitement qu'était dû le succès obtenu. Ces faits, et des faits analogues rapportés par les auteurs permettent de modifier deux chapitres des méningites septiques et de quelques autres complications des otites : à savoir le CHAPITRE DU PRONOSTIC et le CHAPITRE DU TRAITEMENT.

1) PRONOSTIC DES MÉNINGITES SEPTIQUES A STREPTOCOQUES ET A PNEUMOCOQUES.

a) en ce qui concerne les méningites à streptocoques.

De 1900 à 1936 soit pendant 36 ans, nous avons rapporté, après rectification de statistiques, 72 guérisons de méningites à streptocoques certaines.

En 1937 et 1938, soit en 2 ans, nous avons rapporté 56 cas de guérisons de méningites à streptocoques, toutes traitées par les dérivés organo-soufrés à fonction sulfamide. A l'hôpital Saint-Joseph de Paris, le pourcentage de guérison a atteint 100 %.

b) en ce qui concerne les méningites à pneumocoques.

Jusqu'en 1936, il en a été rapporté 5 cas de guérisons et en

1937-1938, nous en retrouvons 5 autres tous traités par les dérivés organo-soufrés à fonction sulfamide.

Les données de ces statistiques traduisent la modification totale du pronostic des méningites septiques depuis la « *période sulfamidique* ».

2) TRAITEMENT DES MÉNINGITES SEPTIQUES A STREPTOCOQUES OU A PNEUMOCOQUES.

Il comporte un traitement indirect ou étiologique sur le foyer infectieux lui-même; et un traitement direct de la méningite elle-même.

a) *Le traitement étiologique sur le foyer infectieux* EST CHIRURGICAL. Il pose trois problèmes : faut-il opérer ? quand faut-il opérer ? Comment faut-il opérer ?

L'intervention sur le foyer étiologique doit actuellement être *systématique*; elle doit être *précoce*; elle doit consister à se *laisser guider par les lésions* ou à *les rechercher* partout où elles peuvent logiquement exister. Les cas particuliers suivront les règles posées par A. MOULONGUET, J. PIQUET et P. DELOBEL (1935).

b) *Le traitement direct des méningites septiques otogènes* suivra le schéma thérapeutique suivant : d'une part, drainage des espaces sous-arachnoïdiens, d'autre part traitement antimicrobien.

Nous avons rappelé les PRINCIPAUX PROCÉDÉS DE DRAINAGE des espaces sous-arachnoïdiens.

Nous pensons que les ponctions lombaires répétées, procédés de *drainage discontinu* sont nécessaires et remplissent un triple rôle : 1) Premier temps de la chimiothérapie intrarachidienne; 2) Biopsies méningées qui permettent de régler cette chimiothérapie; 3) En outre, rôle thérapeutique intrinsèque.

Le *drainage continu* (type opération d'ODY) ne paraît pas d'une utilisation courante difficile, il ne nous semble pas indispensable.

Nous avons envisagé ensuite le traitement direct des méningites septiques par la THÉRAPEUTIQUE ANTI-MICROBIENNE.

Après avoir discuté, d'après l'avis des auteurs les valeurs relatives des différentes thérapeutiques antimicrobiennes, nous nous sommes arrêtés au seul traitement utilisé dans le service de l'Hôpital St-Joseph, le traitement antiseptique.

Son application pose trois problèmes : 1) quelle substance médicamenteuse employer ? 2) Comment et sous quelle forme l'employer ? 3) A quelle dose et pendant combien de temps l'employer ?

En ce qui concerne la *substance médicamenteuse à employer*, nous avons pensé pour des raisons expérimentales, théoriques et cliniques qu'il faut utiliser un dérivé non azoïque du soufre, le P. amino phényl sulfamide 1162 F.

En ce qui concerne les *modalités d'emploi*, nous pensons que la VOIE BUCCALE doit être employée systématiquement sous forme de comprimés, donnés à doses fractionnées par 24 heures en raison de l'élimination rapide du médicament. Une expérimentation ultérieure pourrait faire adjoindre des médicaments accroissant la perméabilité méningée. En cas d'impossibilité d'absorption buccale il sera effectué une ADMINISTRATION DE SUPPLÉANCE par les *voies rectales* (suppositoires) et *intra-musculaire* (solution titrée à 0,85 % de p.-aminophényl-sulfamide en solution physiologique normale). A côté de cette administration par voie buccale, des raisons expérimentales, cliniques et pratiques rendent utile l'emploi de la voie INTRA-RACHIDIENNE pour l'administration de médicament.

En ce qui concerne LA POSOLOGIE DU MÉDICAMENT, troisième point du problème soulevé par le traitement direct antiseptique, elle comprend un traitement d'attaque, un traitement d'entretien, et un traitement de surveillance.

Le *traitement d'attaque* doit être, précoce et massif. Il doit être systématique et constant dans sa posologie, en présence de toute réaction méningée avec hyperleucocytose avant même d'avoir obtenu les résultats bactériologiques de laboratoire.

Le *traitement d'entretien* doit être continu et prolongé. Il est basé d'une part, sur l'examen clinique qui permet, et de suivre l'évolution de l'infection, et de juger la tolérance du malade au médicament. Nous pensons que dans ces méningites aiguës, affections graves, on ne doit pas craindre de se maintenir à la limite de la tolérance. Il est fondé d'autre part, sur l'examen systématique et répété du liquide céphalo-rachidien qui traduit à son tour l'évolution de l'infection et permet fait très important de doser la quantité de médicament existant dans ce liquide.

Le *traitement de surveillance* est fondé sur les cas de récidives tardives rapportés par les auteurs.

A cette thérapeutique étiologique chirurgicale et à cette thérapeutique directe par le drainage des espaces sous-arachnoïdiens et la chimiothérapie par le p.-aminophényl-sulfamide, doit être ajouté UN TRAITEMENT GÉNÉRAL CLASSIQUE au premier rang desquels pourrait se placer s'il est nécessaire les transfusions sanguines et l'injection de sérum de convalescent de scarlatine qui à elles seules ont été justiciables de quelques guérisons.

Telle est croyons-nous la thérapeutique des méningites à streptocoques et à pneumocoques d'origine otitique.

QUANT AUX AUTRES COMPLICATIONS des otites, dont nous avons rapporté les cas de guérisons dans la seconde partie de cette thèse, elles comportaient 2 observations de méningites aseptiques, trois observations de septicémies à streptocoques, une observation d'abcès du cerveau, une observation d'ostéite du crâne à type ostéomyélitique chez un nourrisson.

En ce qui concerne les *septicémies* et les *méningites aseptiques* sans doute les cas de guérisons étaient-ils nombreux par des thérapeutiques autres que la chimiothérapie soufrée. Mais les cas rapportés dans nos observations ont tous guéri et cela avec une rapidité plus grande que lorsque n'était pas utilisé le traitement au p.-aminophényl-sulfamide.

En ce qui concerne l'*abcès du cerveau* son évolution a été modifiée le jour où fut appliqué le traitement par le p.-amino-

phényl-sulfamide et il a guéri rapidement sans se compliquer d'aucun phénomène d'encéphalite.

En ce qui concerne l'*ostéite du crâne* à type ostéomyélique survenue chez un nourrisson, sa guérison même, représente un fait intéressant en raison du pronostic fatal porté classiquement. De son traitement chirurgical se dégage une conclusion pratique : dans des cas identiques traités par le p.-amino phényl sulfamide une chirurgie permettant un large drainage, est suffisante pour obtenir la guérison sans qu'il soit indispensable de pratiquer les grands délabrements nécessaires pour atteindre en tous points l'os et le cas échéant les méninges saines. De son traitement médical, il résulte que la tolérance au p.-amino phényl-sulfamide semble remarquable chez le nourrisson puisque 0,13 cgr. ont été administrés par kilogramme de poids du corps et supportés sans incident.

Vu : Le Président de la Thèse,
F. TERRIEN.

Vu : Le Doyen,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALLMAN (Ch.). — Méningitis due to pneumococcus III. *Archives of oto laryngology, of Chicago*. Juin 1937, 25, n° 6, p. 653-656.
- ANDERSON (E.-D.). — Hémalytic streptococcus meningitis, report of case with recovery after use of prontosil and sulfanilamide. *J. A. M. A.* 108 : 1591-1592, 8 mai 1937.
- ARNOLD (J.-G.). — Treatment of hemolitic streptococcie meningitis with para-amino-benzène-sulfonamide, report of case with recovery. *Ann. Int. Med.* 10 : 1198-1204. Frev. 1937.
- AUBRY (M). et LAURENS (G.). — Chirurgie de l'oreille, du nez, du pharynx et du larynx (1936), p. 276.
- BERNHEIMER (L.-B.) et COOLEY (W.) rapportent un cas de méningite à streptocoques avec guérison. *Arch. Oto. Laryng.* 26, 687, 689, Décembre 1937.
- CAUSSÉ, LOISEAU et GISSELBRECHT. — Méningite purulente otogène à streptocoques hémolytiques, traitée exclusivement par un colorant azoïque. Guérison. *Ann. d'Oto-laryngologie*, Févr. 1936, ns 2, p. 194.
- CAWTHORNE (T.). — *Proc. R. Soc. med.*, 29, 301, 1935.
- CAWTHORNE (T.). — Méningite à streptocoque, guérie par le sulfanilamide. Son administration. *The Lancet*, t. 105, 304, 5 février 1938.
- CLAYTON et LUCAS. — Méningite streptococcique hémolytique traitée par le pronostic. Guérison. *British Med. Journ.*, n° 3974, 6 mars 1937, p. 557.
- COLEBROOK, BUTTLE (G. A. H.) et O'MEARA (R.). — *The Lancet*, Décembre 1936, 23, 1323.
- DANIELEWIEZ (J). — Therapeutic value of antistreptin in case of purulent otitic meningitis, sulfanilamide. *Polska Gaz. lek.* 16 : 620, 8 août 1937.
- DRAECKE (G. C.) et E. F. RAYNOR. Case of streptococcal meningitis treated with prontasil. *Canada Medical Assoc. J.* 618-619, juillet 1937.
- DOMACK (I. G.). — Contribution à la chimiothérapie des infections bactériennes. *Deut. med. Woch.*, 15 février 1935, 61, 252.
- EAGLETON (W. P.) (1932). — *Amer. Laryng. Rhin. otol. Soc.* 38, 51.

- FLAKE (C. G.) et CAREY (B. W.). Jr. — P.-amino-phénylsulfamide et ses dérivés dans le traitement des infections à streptocoques bêta hémolytique de l'oreille moyenne et de la mastoïde. 6 cas chez l'enfant *New England J. Of. Med. Boston*. T. 217, page 1033, 23 décembre 1937).
- FRAGER (M. J. L.). — Recovery from streptococcal meningitis after prontosil. *Brit. M. J.* 1 : 1023, 13 mai 1937.
- FREDMAN (M. D.) et L(EBERMAN (L.). — Sévère hémolytic streptococcic meningitis with recovery after unse of prontosil and sulfanilamide. *Ohio State M. J.* 33 : 1322-1323. Déc. 1937).
- FULLER (A.). — *The Lancet*, 1937, 194.
- GRAY (A. J.). — *Journ. Am. Med. Assoc.*, 1935, 92-105.
- GORDINSKI. — Etude comparative de la résorption du p.-amino-phénylsulfamide 1162 Fourneau et de son élimination après absorption par voie buccale et par voie rectale. *Tèse de Paris*, 1938.
- HUBERT (C.). — 4 cas de méningites post-otitiques (3 à streptocoques, 1 à pneumococcus mucosus) traités par le p.-aminophénylsulfamide. Présentation des 4 malades guéris. *Société Parisienne d'O. R. L.*, séance du 6 avril 1938.
- Traitement des méningites post-otitiques à streptocoques et à pneumococcus mucosus par le para-aminophénylsulfamide 1162 F. *Presse médicale*, 14 mai 1938, p. 771-774.
- HAGENAM (P. O.) et BLAKE (F. G.). — Clinical experience with sulfanilamide in the treatment of beta hemolytic streptococcie infections. *Am. J. of the med. sciences*. Vol. 195, N° 2, p. 163 à 175.
- JORY (N.) (1935). — *Proc. R. Soc. Med.* 28, 582.
- KINDLER. — Otite moyenne aiguë avec méningite et neurolabyrinthite du côté opposé. *Zeitschr. J. Laryng. Rh. otol. Leipzig*. Juillet 1935, t. 26, fasc. 3, p. 177-181.
- KOCKA (Prague). — Méningites otogènes à pneumococcus mucosus. *Casopis lékaru ceskyck*, 1935, n° 44-45.
- KOLMER (J. A.) (1932). — Infection of the central nervous system. *Baltimore*, p. 503.
- LAURENS (G.), LAUBRY (M.), LEMARIEY. — Précis d'oto-rhino-laryngologie.
- LALLEMANT et POLLET. — Deux cas de méningite à streptocoques actuellement guéris, et qui ont été traités par le rubiazol et le sérum de Vincent. *Ann. d'Oto-laryngologie*, n° 9, sept. 1936, p. 918.
- LEMAITRE (F.) et LEROUX-ROBERT) (rapporté par R. MARTIN et A. DE-LAUNAY).
- LE MÉE et SALOMON. — Méningite otogène à streptocoques, traitée par

des injections intra-rachidiennes de rubiazol. *Ann. d'Otolaryngologie*, Octobre, n° 10, p. 1049.

LÉVY (A.). — Rapport du comité de Chicago sur la méningite otitique (laryngoscope), T. 47, 761 (1938). 3 cas de méningite à streptocoques hémolytiques d'origine otitique avec guérison après traitement par les colorants sulfonés. Sulfanilamide-Prontosil).

MARSHALL, KENDALL (E. K.), EMERSON et CUTTING (W. C.). — *Journ. Amer. Med.*, 20 mars 1937, 108, 953.

MARTIN (René) et DELAUNAY (A.). — Méningite purulente primitive à streptocoques hémolytiques guérie par le p.-aminophénylsulfamide. *Sté de Pédiatrie de Paris*. Séance du 15 juin 1937.

—— L'action du 1162 F. dans les méningites purulentes à streptocoques et accessoirement à méningocoques. *Presse Médicale*, 6 octobre 1937, N° 80).

—— Méningite purulente, guérie par le para-aminophénylsulfamide. Discussion sur sa nature et sur la récurrence possible des méningites à streptocoques. — *Société de Pédiatrie*, séance de Février 1938.

—— Les incidents et les accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre. *Ann. Médico-chirurg.*, Mars 1938.

MONTESTRUC (E.). — *Bull. Soc. Path.*, ex., 1937.

MOULONGUET (A.), PIQUET et DELOBEL. — Traitement des méningites otogènes. Rapport au Congrès de la Société française d'oto-rhinolaryngologie, 1935, 45-70.

NÉAL (J.-B.) et APPELBAUM (E.). — Experience with sulfanilamide in meningitis. *Am. Jour. med. Science*, volume 195, N° 2, Février 1938, page 175 à 182).

NITTI et SIMON. — Etat actuel de la chimiothérapie antistreptococcique. *Paris Méd.*, Juin 1937.

NITTI (F.) et BOVET (D.). — Les septicémies streptococciques expérimentales et leur traitement par le para-aminophényl-sulfamide. *C. R. Acad. des Sciences*, séance du 30 mars 1936, 202, 122.

—— La chimiothérapie des infections microbiennes et les nouveaux essais de traitement et de prévention contre les streptococcies. *Revue d'immunologie*, 1936, 450.

RELIQUET (M.). — Mastoïdite : méningite à streptocoque : réflexions sur le traitement. *Société de laryngologie des Hôpitaux de Paris*, 20 décembre 1937.

ROUGET et VAIDIE. — Deux cas de méningite à germes associés. Guérison par le rubiazol. *Ann. d'Otolaryngologie*, n° 9, sept. 1936, p. 915.

- SCHWENTKER (F. F.), CLASON (P. F.), MORGAN (W. A.), LIND^oAY (J. W.) et LONG (P. H.). — Utilisation du principe amino-benzène-sulfamide et de ses dérivés dans le traitement de la méningite à streptocoques hémolytiques. *Bull. John's Hopkins*, avril 1937, 60 - 297.
- SCHWENTKER (F. F.) (1937). — *Med. clin. N. Amer*, 21, 1449.
- SMITH (H. B.) et COON (E. H.). — Meningitis due to hemolytic streptococcus report 2 cases with recovery after use of prontosil and sulfanilamide. *Arch. O. R. L.*, 26 : 56-58. Juillet 1937.
- SMITH (F. W.), MAYER (K. F.), AJERTY (H. A.), FOLER (R. H.), LAYTON (W. C.). — Un cas de méningite à streptocoques hémolytiques anaérobie d'origine otitique traitée par le sulfanilamide et se terminant par la guérison complète. (*Journ. Am. Med. Ass.*, T. 110, p. 887, 19 mars 1938).
- THOMAS (A.) et HUBERT (C.). — Un cas de méningite otitique à streptocoques guérie. Paraplégie spasmodique tardive. *Rev. d'oto-neuro-oculistique*, T. 4, ns 3, mars 1936).
- THOMAS (J.) rapporte un cas de méningite à streptocoque suivi de guérison. *Proc. roy. soc. med.*, février 1937.
- THOMPSON (C. L.) — Report of case of hemolytic streptococci meningitis with recovery and prolonged use of prontosil and prontosilin (sulfanilamide). *J. Connecticut M. Soc.* : 362-364, août 1937).
- TIXIER (L.), ECK et GROSSIARD. — Méningite cérébro-spinale à pneumocoque I, guérie par le sulfamide (voie buccale). *Société de Pédiatrie*, 15 mars 1938.
- TREFOUEL (J. et Mme), NITTI (F.) et BOVET (D.). — Activité du para-amino-phénylsulfamide sur les infections streptococciques expérimentales de la souris et du lapin. (*C. R. Soc. de Bio*, T. 120, 1938, p. 756.
- Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. *Annales médico-chirurgicales*, Mars 1938, p. 61.
- TRACHSLER (W. H.), FRONENBERGER (G. S.), WAGNER (C.), and MITCHELL (S. G.). (1937). — *J. Pediat.*, 11, 248.
- TRACHSLER, cité par CAWTHORNE (T.). — Sulfanilamide in streptococcal Meningitis. *Lancet*, p. 304, 1938.
- TURNER (A.-L.) REYNOLDS (F. E.) (1931). — Intracranial pyogenic diseases. Edimbourg.
- VAN NIEUWENHUYSE. — Méningites à streptocoques et septicémies à streptocoques, d'origine otitique, traitées par le sérum de Vincent et le rubiazol. Guérison. *Ann. d'Oto-laryngologie*, 1936, n° 9, p. 923.

- VITENSON et KONSTAM. — Case of streptococcal meningitis treated with prontosil. *Lancet*, 232-870, 10 avril 1937.
- WATSON (E.), VILLIAMS. — Méningite à streptocoque secondaire à une otite moyenne aiguë suppurée. Guérison. *Société royale de médecine de Londres*. Séance du 7 décembre 1934.
- WEINBERG, MELLON et SHINN. — Deux cas de méningite à streptocoques traités avec succès par le sulfanilamide et le prontosil. *Jour. Am. Méd. Ass.*, 108, 1948, 5 juin 1937.
- WILLIAMS ANNA W and GOSLINNG RUTH (1932). — Infection of the Central Nervous System, Baltimore, p. 359.

*
**

En ce qui concerne la bibliographie des données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses, confert : J. et Mme TREFOUEL, F. NITTI et D. BOVET : *Annales médico-chirurgicales*, T. III, n° 3, p. 77, 15 mars 1938.

En ce qui concerne la bibliographie des incidents et accidents de la thérapeutique par les dérivés organiques du soufre. Confert : R. MARTIN et A. DELAUNAY : *Annales médico-chirurgicales*. T. III, n° 3, p. 116, 15 mars 1938.

